Au nom d'Allah, le Plus Gracieux, le Plus Miséricordieux



LA FACULTÉ

Référence du concours de résidnat



Les Catécholamines

* Biochimie *

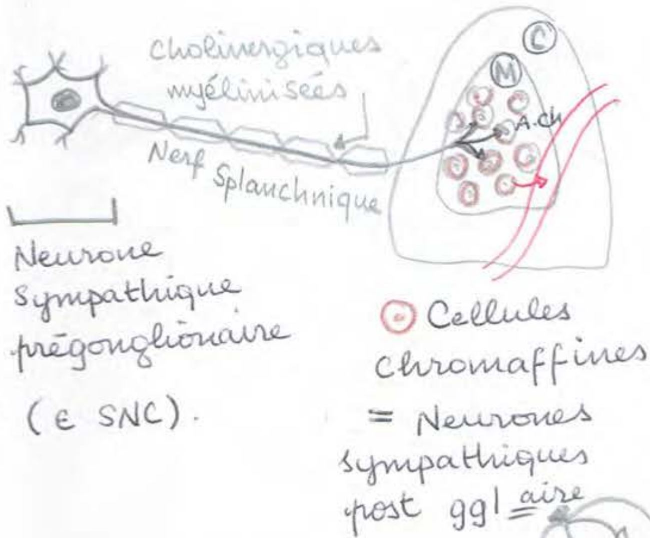
2015- 2016.

Soumeya Djelouah

Yes ... I can ...
You can ...
We can ...

La medullosurrénale :

est considérée comme un ggl sympathique avec une évolution endocrinien.



→ ¢ Chromaffines = unité fonctionnelle = ¢ Neuroendocrines.

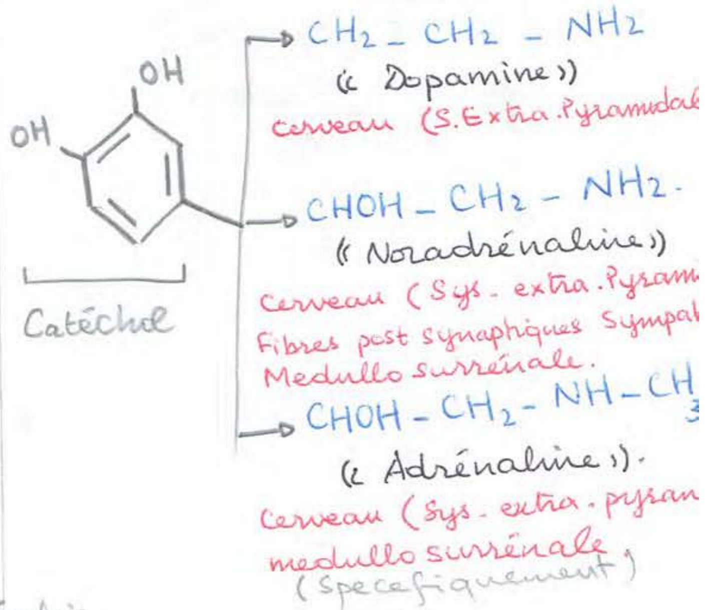
✽ La sécrétion de médullo-surrénale est une réponse à des stimulations nerveuses.

→ Les Catécholamines :

- → Adrénaline (80%) Hormone
- → Noradrénaline (16%) Neuro transmetteur
- → Dopamine (4%) précurseur et Neurotransmetteur

½ vie Plasmatique = 1 min

les catécholamines : Sont des "Dérivés 3-4-dihydroxy phényléthylamine" (OH) (OH) (NH2)



Phénylalanine
↓ Phe. Hydroxylase * { Fe^{2+}, H_4BPt, O_2 }

Déficit de "E" * → Phénylcétonurie (toxique pour Neurones)

Tyrosine
↓ (P) at° ⊗ — tyr. Hydroxylase (PE) { Fe^{2+}, H_4BPt, O_2 }

Étape limitante regulée
Phosphorylation = stimulation
Dopa + NorAd = inhibition par rétro-contrôle

DOPA (dihydroxyphenylalanine)
↓ DOPA Décarboxylase { VB6 (PPal) }

Dopamine (Neurotransmetteur)
↓ Dopamine B. hydroxylase { O_2, Cu^{2+}, Vc } ← ⊕ Fumarate

Noradrénaline
↓ Noradrénaline N-méthyl transférase (Ado-Met → Ado-homoCyst)

Activité controlée par le Cortisol
étape spécifique à ¢ : chromaffines + retine + SNC

Adrénaline

Cortisol ⊗ → N-méthyl transférase
⊕ Cortisol ← Hypoglycémie, Stress (physique + psychique), hypothermie.

Stockage :

Vesicules Spécéfiques → Neurones ; ¢ Chromaffines (medullo-surrénale)

⊕ Noradrénaline ; 80 % Adrén…

Libération :

Après l'influx nerveux par les neurones pré-ggl aire cholinergiques par : Exocytose.

Circulation :

Concentrat = variable selon l'état physiologique

CA → libre ; → liée au prot

[NA] = [Ad] × [5 à 10] fois

$[Ad]_{sang}$ = 2 - 3 mg/J



Voies de signalisation

Les recepteurs de CA sont specefiques, selon l'H et selon l'organe.

Recepteur α1



- Chronotrope (↑ Freq ♡)
- Inotrope (↑ Force ♡).
- Vasoconstriction
- Contract° des viscères
- Mydriase.

Recepteur α2

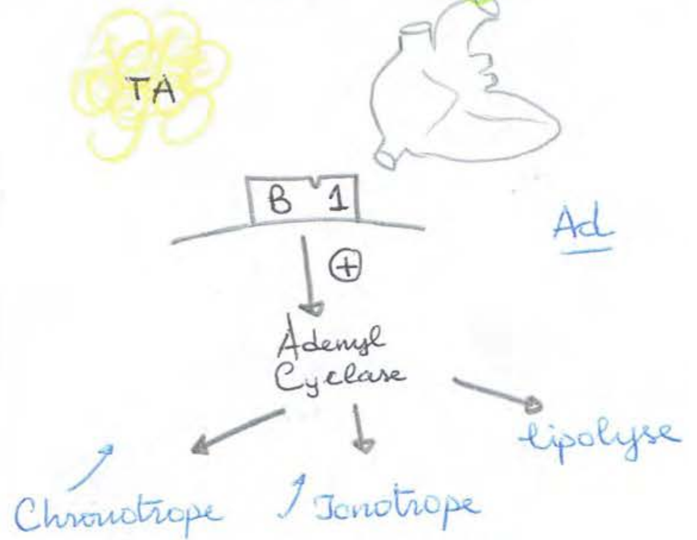
Ad



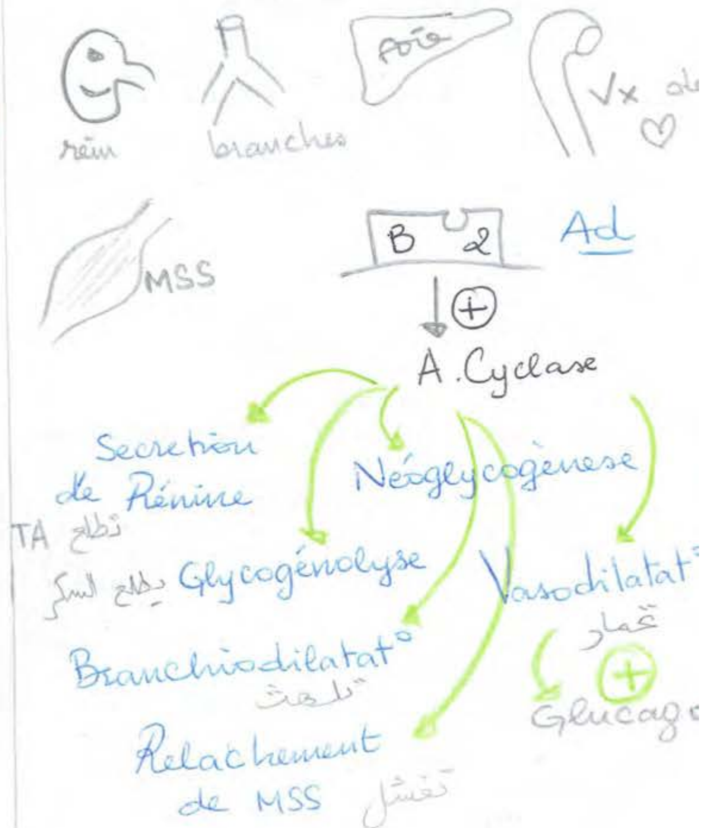
inhibition de libération de l'insuline.

يطلع السكر

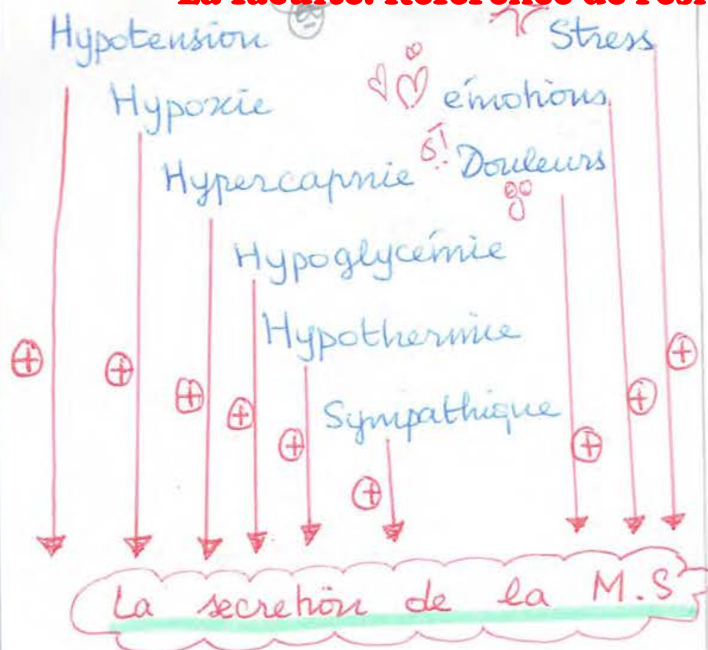
Recepteur B1

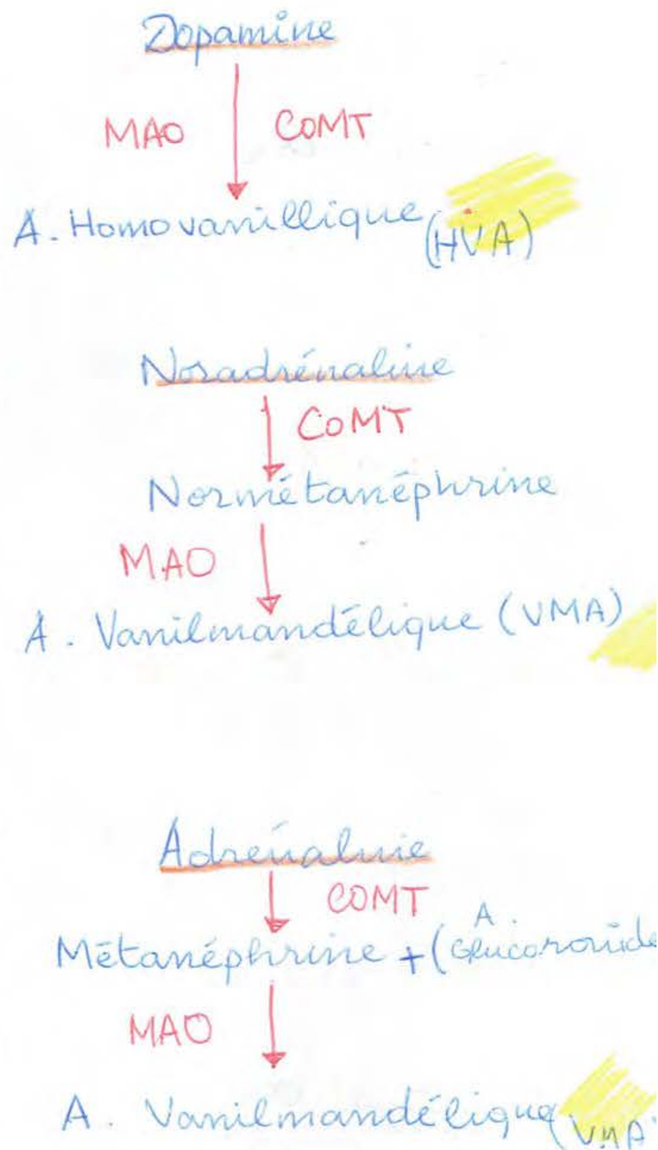


Recepteur B2



RB → ⊗ de substrat





Auto regulation =

- Sur les centres regulateurs (Action Directe).
- Sur la tyrosine hydroxylase (Rétrocontrôle).
- Sur la phényl éthanolamine N. méthyl transférase (Stimulat° par Cortisol).

MAO

Dans : Neurones _ Foie _ rein

methoxyamine VMA (A) — Dopamine Aldehyde (B)

(A) Oxyde les amines (au cours de digest°) → eviter l'action pharmacologique

(B) cérébral (oxyde les amines biologiques) A FAD

Antidepresseur —⊖→ MAO

COMT

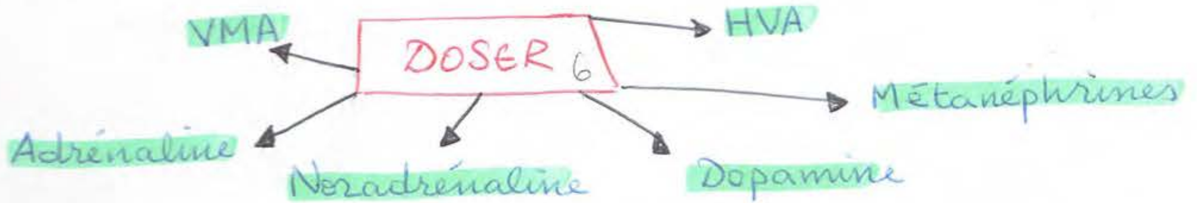
- Désactive les catécholamines.

Dans : Vx.

- Aboutir aux composés urina inactifus.

Exploration fonctionnelle

Dépister | les tumeurs neuroendocriniens → Phéochromocytome
Surveiller | → Neuroblastome



* Phéochromocytome ‡

Medullo surrénale → 90 %
Extra surrénale → 10 %

Catécholamines +++

Cellules Chromaffines → Phéochromocytome
- 90 % = Bénignes
- 10 % = Malignes

↑ Hypertension artérielle.
* Tachycardie
* Sueurs.
* Céphalées

→ Triade qui oriente le diagnostic

Phéochromocytome ‡ ‡+ Forme familiale

* Neuroblastomes ‡

Crêtes neurales → ¢ progénitrices (Neuroblastes) → Neuroblastome (Maligne +++ chez l'enfant)

Dopamine
HVA ↑ = Confirmer un neuroblastome.
VMA

10 % de neuroblastome = Non sécrétant

Facteurs de mauvais pronostic :

↑ de Ferritine
NSE (Neurone - Specific enolase)
LDH

... facteur ...

Au nom d'Allah, le Plus Gracieux, le Plus Miséricordieux



LA FACULTÉ

Référence du concours de résidnat

Avis de non-responsabilité



Équilibre Acido-Basique.

* Bon courage *

DK

* Biochimie *

2015 . 2016

Soumeya Djelouak

Introduction :

- Le bon fonctionnement de l'organisme nécessite :
  - T° = 37°
  - PH = 7,40 ± 0,02 [7,38 – 7,42]

- Acidose < PH 7,38 – 7,42 < Alcalose

- Production métabolique d'acide :
  - → Acides Volatiles : CO_2 +++
  - → Acides Fixes :
    - totalement dissociés au PH de l'organisme
    - se comportent comme des acides forts +++ :
      - Acide lactique
      - Acide phosphorique (H_3PO_4)
      - Acide sulfurique (H_2SO_4)
      - Corps cétoniques

- toute variation de PH (Déséquilibre acido-basique) stimule 03 voies de défenses :
  - Tampons chimiques
  - les poumons
  - les reins

I * Tampons chimiques :

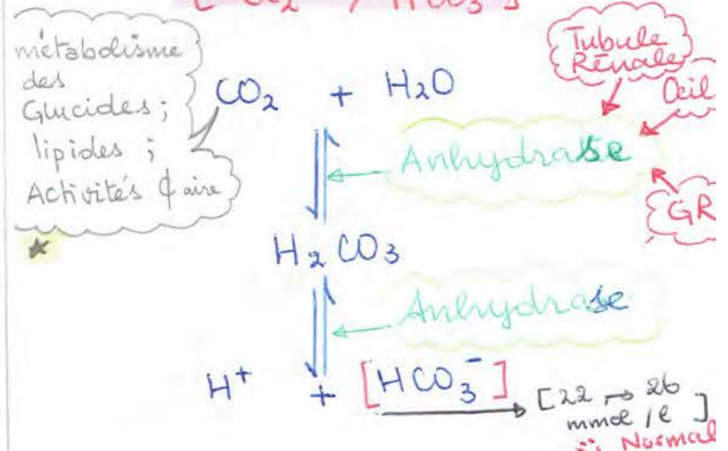
- le système physiochimique
- Il faut avoir un acide faible et sa conjuguée [aH/a⁻] c à d ... Ils ont la capacité de résister au variat° de PH

- le choix de tampon dépend de PH de solution dont : $PK_{tampon} \in [PH_{solution\ (sang)} - 1 ; PH_{solution\ (sang)} + 1]$

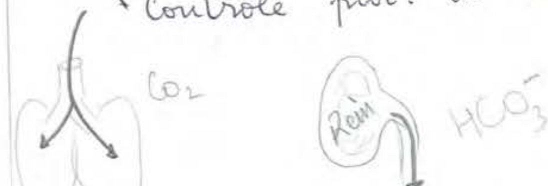
On trouve au niveau de l'organisme :



* Système Bicarbonaté
[CO_2 / HCO_3^-]



→ Sys +++ important car :
- * sa [ ] est très élevée ---- *
- * sa présence extra et intra C^aire
- * Il est dit : ouvert
  - contrôlé par : poumons "entrée"
  - Contrôlé par : les reins "sortie"



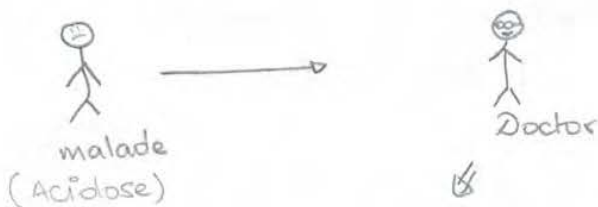
* **Système Hémoglobine / Oxyhémoglobine :**

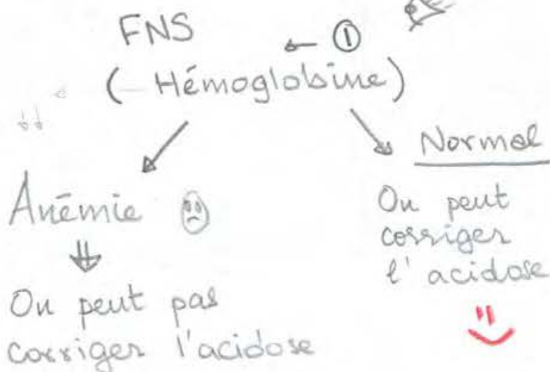
- 2ème meilleur système tampon.
- Tampon très important :
  - ⇒ [ ] très élevée
  - ⇒ Intra cellulaire seulement



⇒ l'oxygénation de l'Hb favorise la libération de H^+







→ Globine = Tampon
↓
Contient AA = Histidine
Pk = très proche de Sang

* **Système protéines plasmatiques :**

- Toutes les protéines ont des grpmts dissociables, donc : Elles sont capables de réagir comme Tampons.

* "Histidine" est l'aa qui a le plus grand pouvoir tampon grâce à son groupement : "Emidasole"

II / Les poumons :

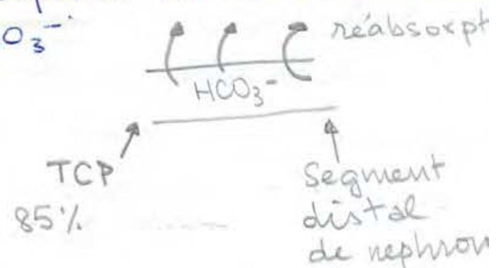
- Mécanisme physiologique
- Action rapide
- Efficace mais limitée par le temps.
  - → Hyper
  - → Hypo

  > Ventilation. selon le taux de CO_2.

III / des reins :

- Mécanisme physiologique.
- lente, tardive et Efficace

* réabsorption du bicarbonate (HCO_3^-)



Normalement : ($[HCO_3^-] = 0$ dans les urines.

* Élimination de H^+ :

sous forme :

→ Amoniaque (NH_4^+)

Glutamine + H^+ ⇒ Ammoniaque
« au niveau des ¢ tubulaires »

→ Acidité titrable :

Acide phosphorique mono et di-sodique

On mesure l'acidité titrable par la quantité de NaOH qui l'on doit ajouter aux urines pour obtenir PH = 7,4

* Équation d'Anderson Hasselbach *

$$PH = Pk + \frac{[HCO_3^-]}{\alpha\, P_aCO_2} = \frac{\text{métabolique}}{\text{Respiratoire}}$$

α = Coefficient de solubilité
0,03 mol / l / mHg

Pk = 6,1

À apprendre par coeur.

les détails seront après ---

* Les anomalies de l'équilibre Acido-Basique :

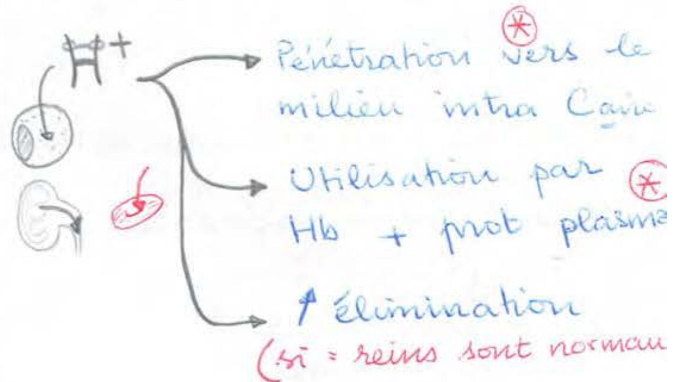
① Acidose Métabolique :



→ Perte excessive de (HCO_3^-) par les reins.

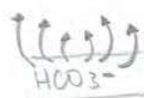
→ [H^+] ↑ : Pas d'élimination
→ [Acide] ↑ ⇒ PH ↘

→ réponse de l'organisme :





Hyper ventilation pour ↘ PCO_2 (poumons).



↑ de la réabsorption de HCO_3^- (rein quand il est sain)

But : ↘ l'acidose.
PH = Normal.



Trou Anionique

Notre ♀ = neutre

TA = Σ charge ⊕ − Σ charge ⊖

TA = $Na^+ - [Cl^- + HCO_3^-]$

TA = 14 ∓ 2 m.mol/l.

Selon le TA ; On peut distinguer 02 types d'Acidoses Métaboliques

AM à "TA" ↗ :

TA > 16 et $[Cl^-]$ = Normal

Composés organiques

Accumulat° | Corps Cétoniques ↗ / Méthanol ↗ / Aspirine ↗

Ethiologie :

- Diabète [Corps Cétonique] ↗
- Jeûne prolongé [corps cétonique] ↗
- Glycogénose I (Von Gierke) [A. lactique ↗]
- Ethylisme aigu.
- Acidose lactique :
  - ↘ PO_2 tissulaire.
  - Insuffisance rénale.
  - Intoxication par Aspirine ou méthanol.

AM à "TA" normal :

TA = ☺ Cl^- ↗

Il s'agit d'une : « remplacement d'une perte sèche de HCO_3^- par excès de Cl^- »

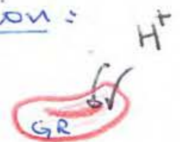
Ethiologie :

- Diarrhée (Perte intestinale) (choléra)
- Perte rénale de HCO_3^-
- Inhibiteurs d'Anhydra
- Tumeur villeuse hypersécrétante.
- Acidose tubulaire

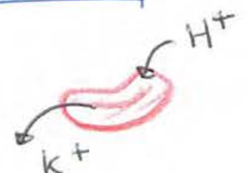
Rq :

Acidose $[H^+]$ ↗↗

⇒ Solution :



et au m̂ tps :

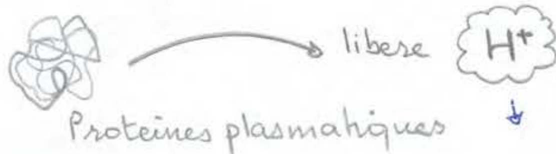


Donc : 80 % des cas d'acidose ; on remarque une Hyperkaliémie $[K^+]$ ↗

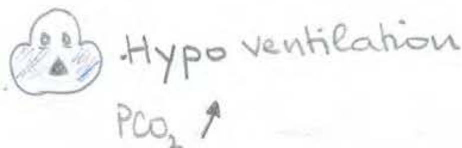
② Alcalose métabolique :

→ manque de H^+
→ Hypochlorémie $[Cl^-]$ ↓
→ Addition Alcaline.
→ $[HCO_3^-]$ ↑↑
→ PH ↑↑
→ Hypokalémie.

→ Réponse de l'organisme :







rein peut corriger toutes les alcaloses metaboliques
si $[HCO_3^-]$ > Normal ⇒ Eliminat°.

* Causes :

A) On peut les corriger par le chlore :



- Vomissements.
- Aspiration gastrique
- Diurétiques

⇓



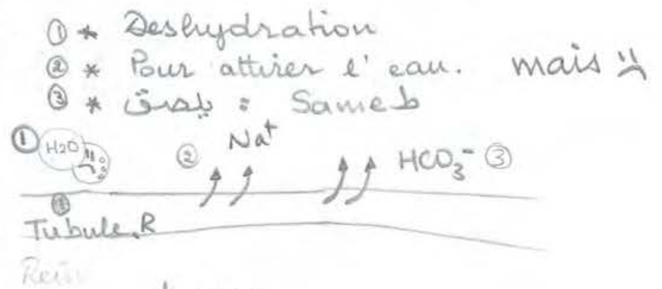
* Eliminat° Na^+ _ Cl^- _ K^+
* Déshydratation

B) On peut pas les corriger par l'apport de chlore :

- Syndrome de Conn [↑↑ Aldostéronemie].
- Maladie de Kahler [↑↑ Calcémie].
- hypokaliémie sévère [≤ 2 mmol/l].
- Métastase osseuse.
- Syndrome de Batter (héréditaire)
- Syndrome de Cushing (Cortisol ↗)
- Tumeur de cortico_surrénale.
- Hypo Mg^{++} sévère.

Avant tous ... Il faut corriger :
→ Déshydratation
→ Hypokalémie.
→ Hyp... . •hypochlorémie
pour corriger l'Alcalose.

① * Deshydration
② * Pour attirer l'eau. mais !!
③ * ... : Sameb



donc :

4 : Deshydratation aggrave l'alcalose.

③ Anomalies Respiratoires :

Acidose . R

- Acidose gazeuse.
- La respiration ne parvient pas à éliminer le gaz carbonique en quantités suffisantes.
- L'excès de gaz restant dans le sang s'y dissout en formant de l'acide carbonique entraînant une élévation de l'acidité sanguine.

Étiologies :

→ Dépression des centres respiratoires (bulbe)
→ Oedème Aigue des Poumons
→ Maladie Pulmonaire Obstructive.
→ Asthme.
→ Fosse route (Bébé).



Si : l'acidose dure ≥ 24 h



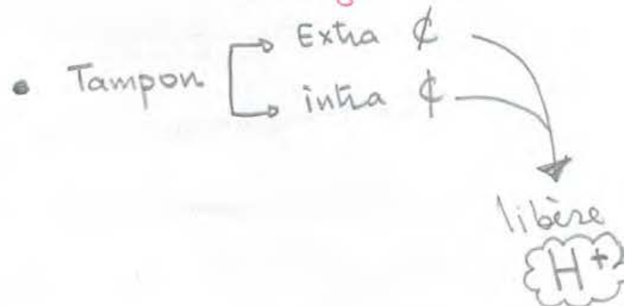
Compensation rénale

↙ Augmentation de l'élimination des H^+ + ↘ Taux bas de Cl^-

* الحمد لله الذي عافانا
ممّا ابتلى به كثيرا
من الناس و فضلنا

Alcalose . R

- Anomalie la plus fréquent
- ↓↓ PCO_2
  ↳ réponse de l'organisme :



- Alcalose → + 6 h



On remarque
$[K^+]$ ↓↓ $[Cl^-]$ ↑↑
↓
Compenser la ↓ $[HCO_3^-]$

Étiologie :

→ Hypoxémie.
→ Anémie sévère
→ Stimulation des centres respiratoires
→ Les pneumonies

$[HCO_3^-] + [Cl^-] = Cte$

Sauf dans le cas d'Acidose M > 16

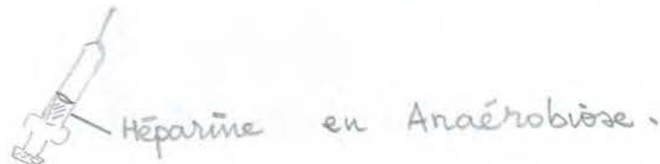
où $[HCO_3]$ ↓ sera compensée par ↑ $[A^-$ org$]$. ✿

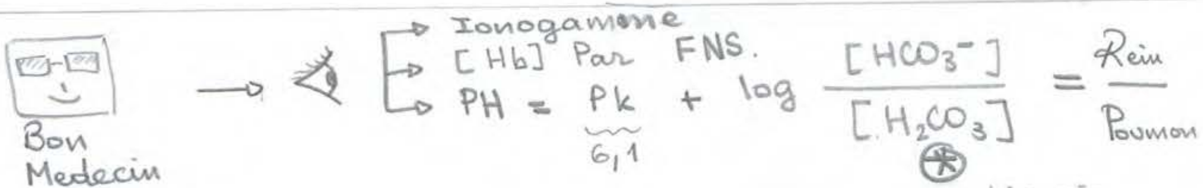
$$H_t = \frac{\text{Volume Globulaire}}{\text{Volume Sanguin Total}}$$

Hématocrites

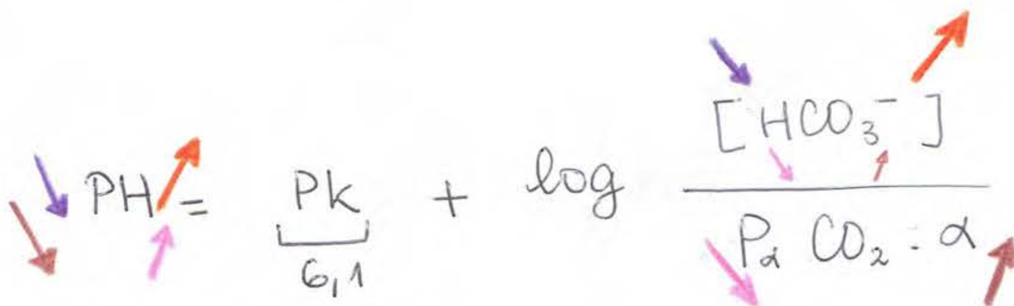
⇐ { Anémie : ↓ $[Ht]$; Déshydratation : ↑ $[Ht]$ }

→ Gazometrie : 1° Sang Arteriel (A. radiale / A. fémorale)

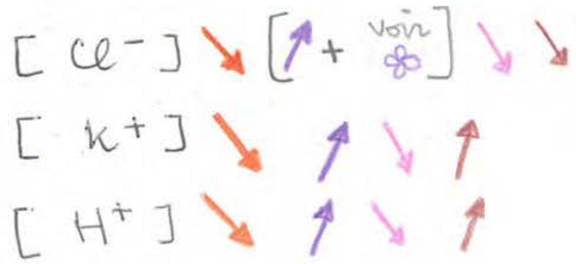




(*) estimation : $P_a CO_2 \cdot \alpha$ (α = 0,03)



● Alcalose Métabolique
● Acidose métabolique.
● Alcalose Respiratoire
● Acidose Respiratoire.



Prot > 80%
↓
Dehydration
↓
Sinon hyper γ pathie.

عجيب كيف نقاتل كل من يرمي قاذورات ونفاياته أمام بيوتنا ونترك ادمغتنا وعقولنا بلا حراسة ولا رقابة ليلقي فيها كل من هب ودب ما شاء .

هنا نفهم معنى ألفة المعصية ... أن تصبح المعصية مألوفة . والذنب لا يثير اشمئزازا ولا خجلا ولا ندما

المعركة الحقيقية التي تواجه أي أمة في أي حقبة من الزمن ليست معركة احتلال أرض إنما هي معركة احتلال فكر وعقل . وهي ليست معركة احلال شعب مكان شعب بل احلال الفكرة مكان الفكرة والمبدأ مكان المبدأ والعقيدة مكان العقيدة فالانسان هو قوة الحياة والذي يدفع ويدافع ...

والأرض لا تمتلك إلا أن تستجيب لحركة الانسان
اذا اردت أن تقتل امة فاحتل فكرها واهزم عزيمتها وايمانها بقضيتها فان فعلت أتتك اراضيها وثرواتها تسعى اليك طواعية .

des hormones Stéroïdes

* Biochimie *

Bon Courage

yes... I Can ; We Can :)



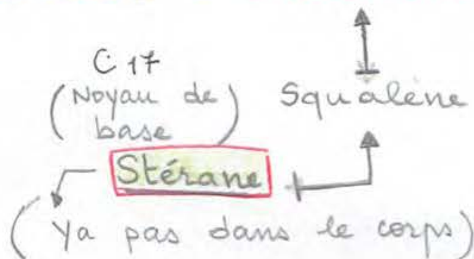
2015 - 2016

- Les Stéroïdes comprennent :

→ Cholesterol (27 C)
→ Vitamines D. (27 C)
→ Sels biliaires (24 C)
→ Les H Stéroïdes

I/ Les hormones Stéroïdes :

- Toutes les hormones stéroïdes dérivent de m̂ précurseur = Cholestérol



Noyau Stérane = Noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène. à 17 carbons. (32 lettres HHH)

→ Ces hormones peuvent être :

- Des hormones
- Des précurseurs d'hormones

} Selon l'organe

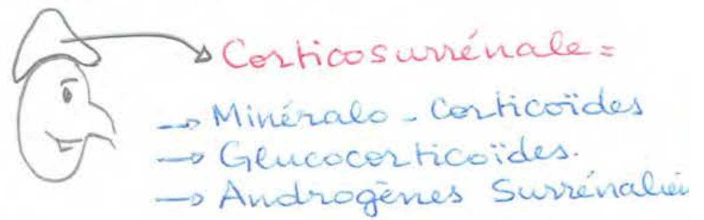
→ Ils sont liposolubles à récepteurs Nucléaires

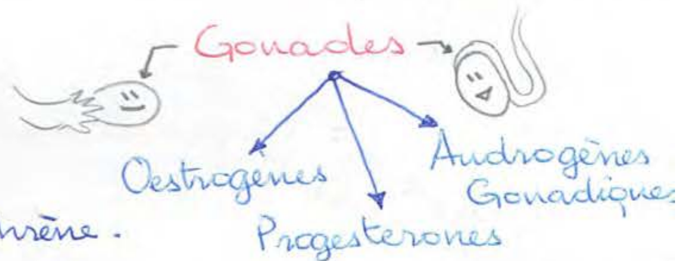
- Ces RN jouent un rôle dans la transcription.

→ 5 Familles des HS :

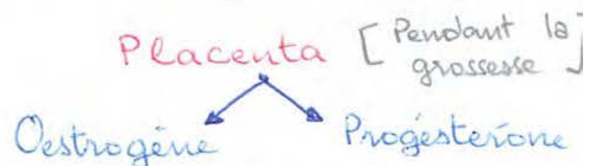
- Oestrogènes — 18 C
- Androgènes — 19 C
- Progestérone — 21 C
- Glucocorticoïdes — 21 C
- Minéralocorticoïdes — 21 C

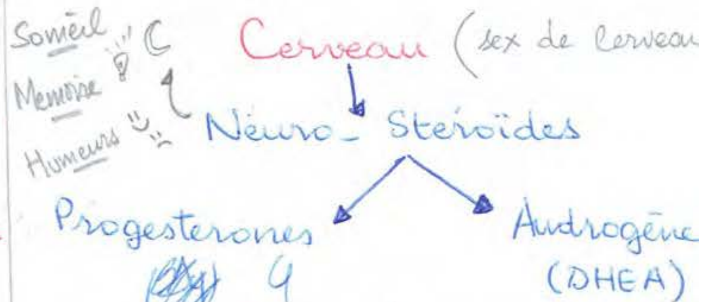
→ Organes Stéroïdogènes :

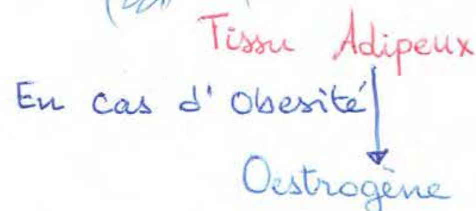




Placenta [Pendant la grossesse]



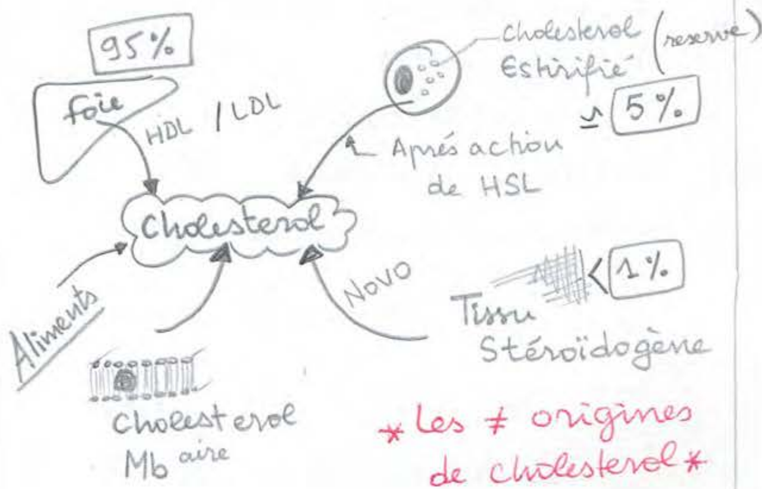






* Aucun organe ne produit toutes les H̄ Stéroïdes.

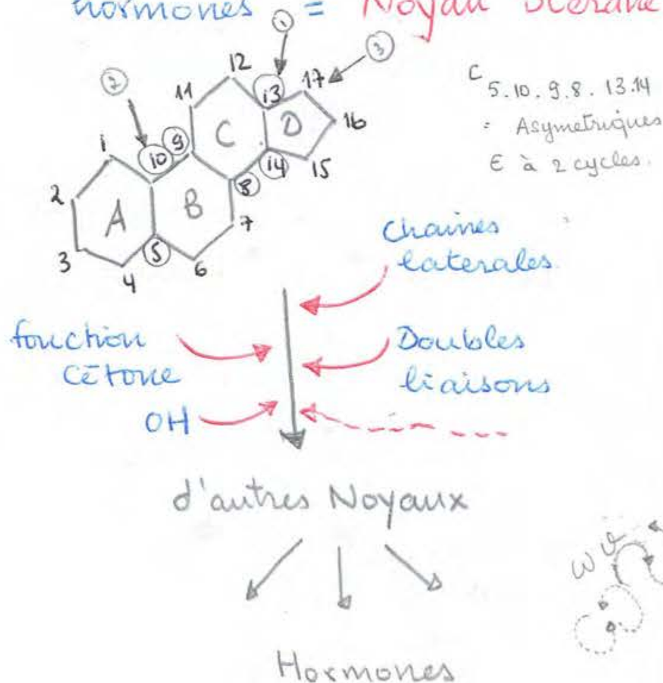
* Toutes les organes fabriquent le cholestérol sauf : ⚠ Placenta.



(Voir le schéma)
Page 03

- Cycle A peut avoir 03 doubles liaisons.
- Cycle B peut avoir 01 seule double liaison

La base de toutes les hormones = Noyau Stérane



(Chaque noyau et ses propres hormones)

◆ tous ce qu'on ajoute

↑ tous ce qui est nécessaire pour l'activation de l'hormone.

[Base] Noyau Stérane (C17)

→ 18ème C [sur le 13] → Estérane (18C) → Oestrogènes

- E2 (Oestradiol) = Benzène ↑(A) + OH ↑(sur C3) + OH (sur C17) — di ol
  - ↓ réduction
- E1 (Oestrane) = Benzène ↑(A) + OH ↑(sur C3) + =O (sur C17)
- E3 (Oestriol) = Benzène ↑(A) + OH ↑(sur C3) + OH, OH — Tri ol

→ 19ème C [sur le 10] → Androstane (19 C) → Androgènes

- Testostérone = =O ↑ C3 + ↑ Δ 4-5 (A) + OH → C17
- Δ4 Androstène-dione = =O ↑ C3 + ↑ Δ 4-5 (A) + =O → C17
- DHEA = OH → C3 + ↑ Δ 5-6 (B) + =O → C17
- Sulfate DHEA (Réserve) : O3SO → C3 + ↑ Δ 5-6 (B) + =O → C17

½ Foie ; ½ CS

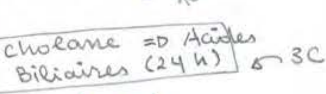
→ 20ème C [sur le 17] + 21ème C [sur le 20] → Prégnane (21 C)

- Cortisol = Δ 4-5 (A) + =O (C3, C20) + OH (C11, C17, C21)
  - ↕ réduction C11
- Cortisone = Δ 4-5 (A) + =O (C3, C11, C20) + OH (C17, C21)
- Aldostérone = Δ 4-5 (A) + =O (C3, C18, C20) + OH (C11, C21)
  - ↑ =O uniq C18
- Progestérone = Δ 4-5 (A) + =O (C3, C20) + OH (C11, C21)





→ [sur le 20] → Cholestane (27C)



Vit D ↙



Cholestane → Δ 5-6 → (B) + OH → C3 ⟶ Cholestérol

* Biosynthèse * (intra)

↳ De Pregnolone (C21) :

Cholestérol (27 C)

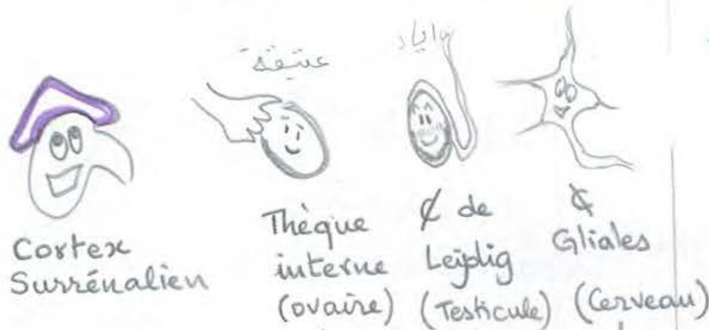
Cholestérol Desmolase (CYP 45 SCC) ★ = (CYP 11 A1)

- Irréversible.
- Commune à ts les HS.
- Étape clé.

Pregnolone (21 C)

↓

Hormones Stéroïdes



Cortex Surrénalien — Thèque interne (ovaire) — ¢ de Leydig (Testicule) — ¢ Gliales (Cerveau)

★ Cholesterol Desmolase (CYP 45 scc)

Au n* de la mb interne de mitochondrie

Action de =

- 20 Hydroxylase
- 22 Hydroxylase
- 20-22 desmolase



⚠ Irréversible

Puisque le desmolase ★ se situe au n* de la mb interne de (mito) donc ;

La première étape de la Stéroïdogenèse est = " mitochondriale"

ÔÔ ÂÂÂÂ .... Alors :

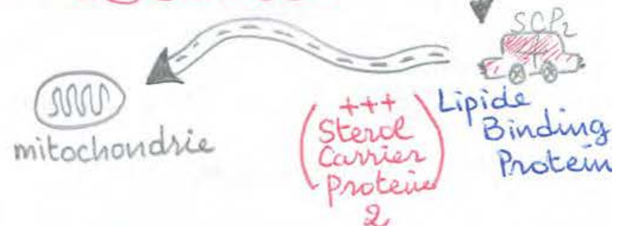
le cholestérol doit être transporter vers la (mito)

→ la voie de transport est dépend de cholestérol lui m̂

① Cholestérol libre.

Cholesterol Estérifié —HSL→ Cholesterol libre (Cytoplasme)

* Voie non vésiculaire *

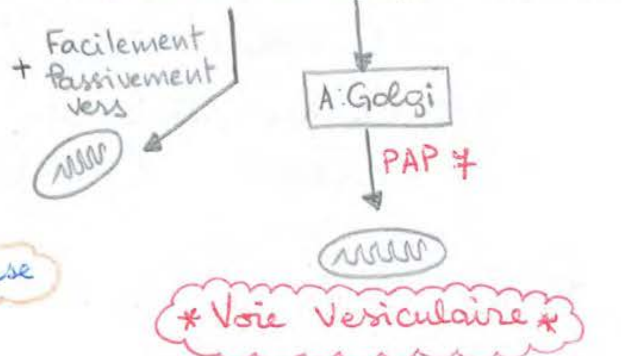


mitochondrie — SCP2 — Sterol Carrier Protein 2 (+++) — Lipide Binding Protein

② Cholestérol Σsé dans RE

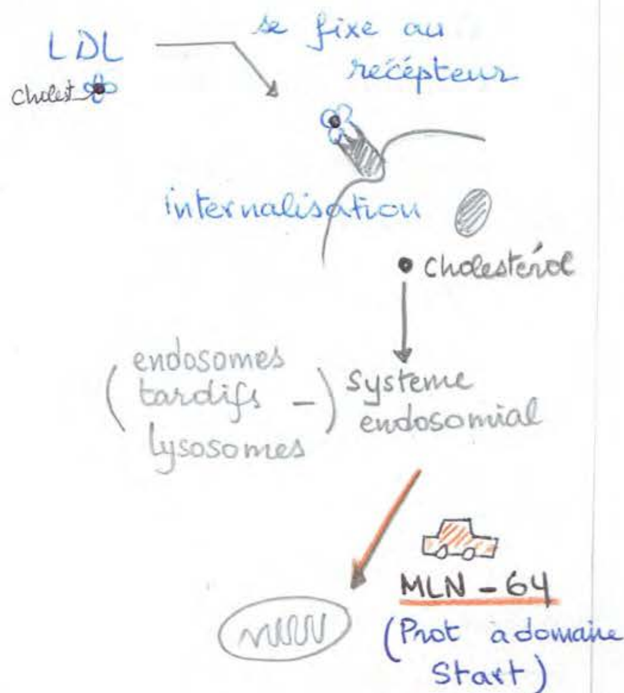
+ Facilement Passivement vers (mito)

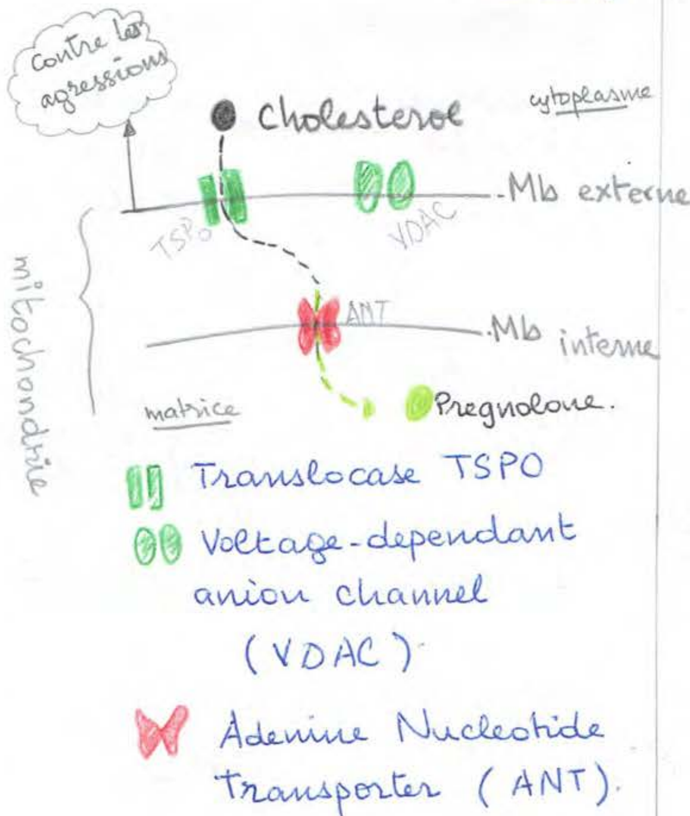
A. Golgi — PAP ↓



* Voie Vesiculaire *

③ Cholestérol des LDL :





Translocase TSPO

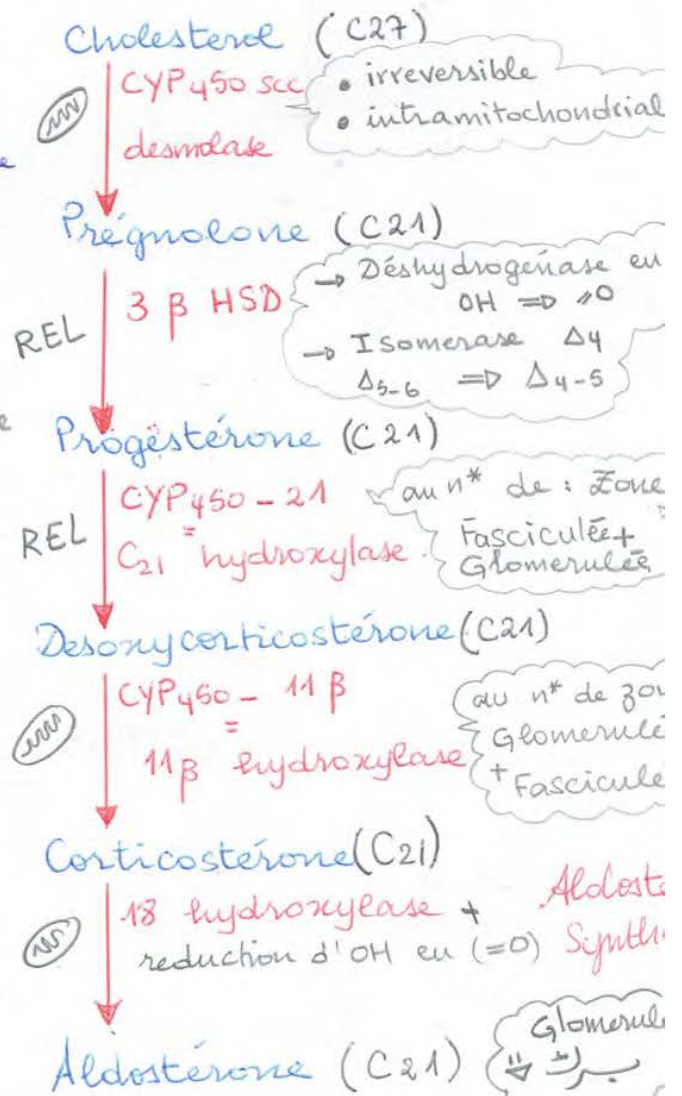
Voltage-dependant anion channel (VDAC)

Adenine Nucleotide Transporter (ANT).

⇒ traversé de la mitochondrie

Donc : on trouve le prégnolone au n* intra mito puis ; il quitte cette mito et rejoint le REL. (ça depend de besoin en E)

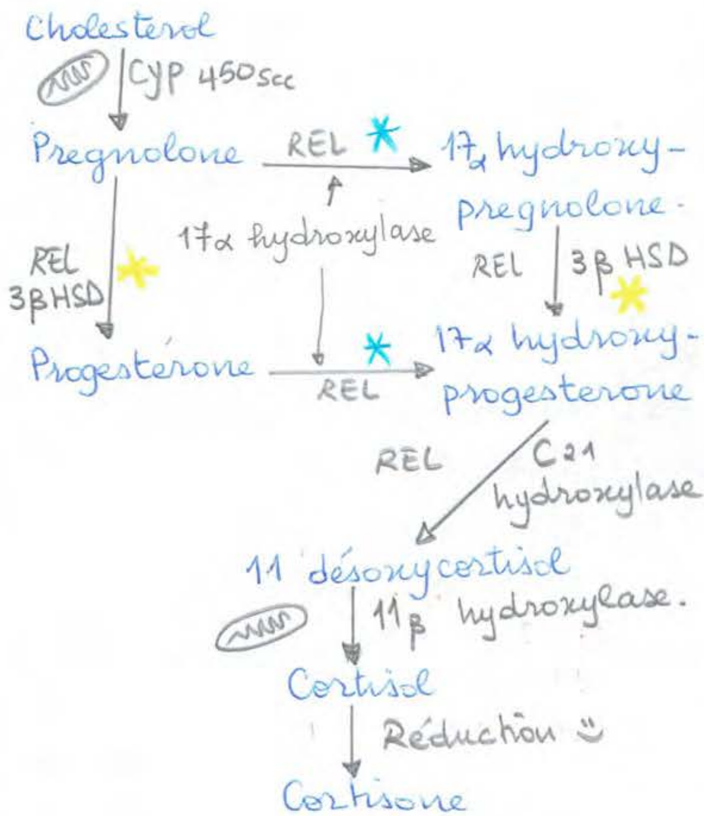
→ Aldostérone :



18 hydroxylase = [Glomerulée / Aldostérone

2 dans REL

→ Glucocorticoïdes :



On a 02 voies :

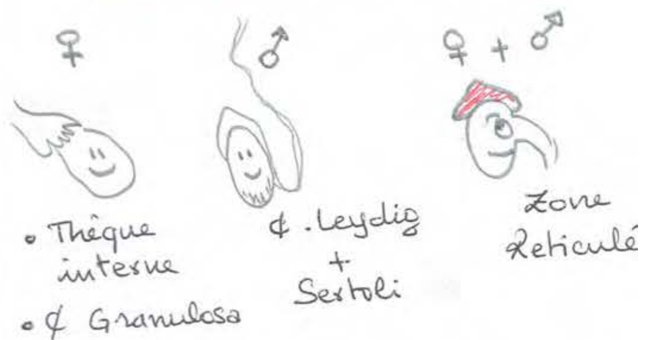
1/ On change la Δ ⇒ donc on passe par " progestérone "

2/ On change pas Δ ⇒ on passe par : 17 hydroxy Pregnolone

Donc : Progesterone n'est pas obligatoire

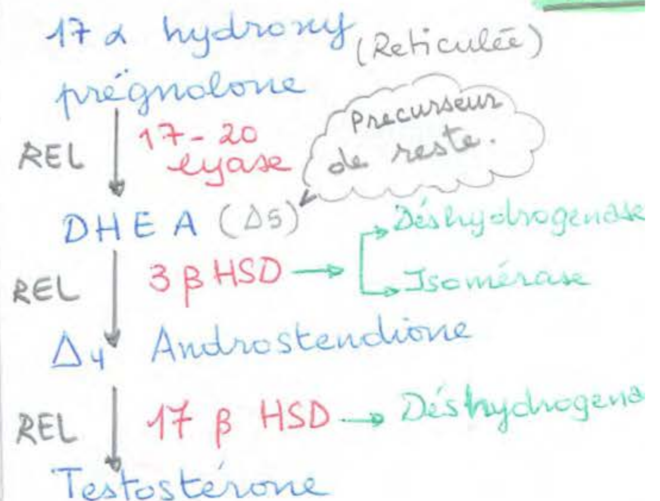
17α hydroxylase est présente

→ Les H Sexuelles :



* Androgènes

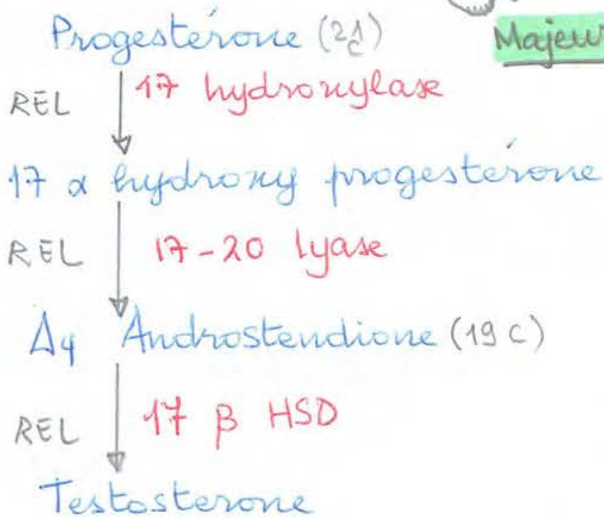




Voie commune chez ♀ + ♂

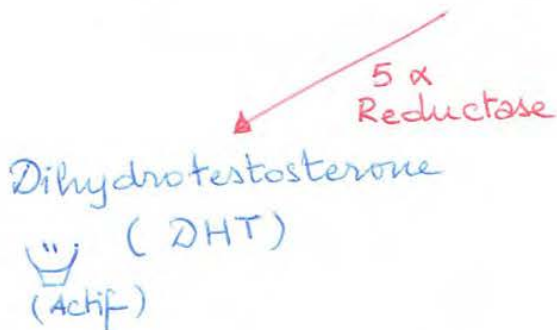
" Formation des Androgènes Surrénaliens "

Androgènes

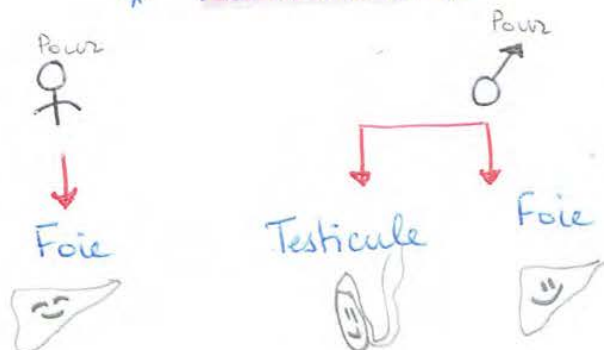


Remarque

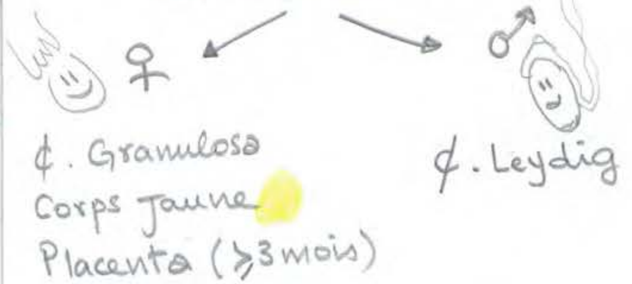
Testostérone = Pro hormone inactif.

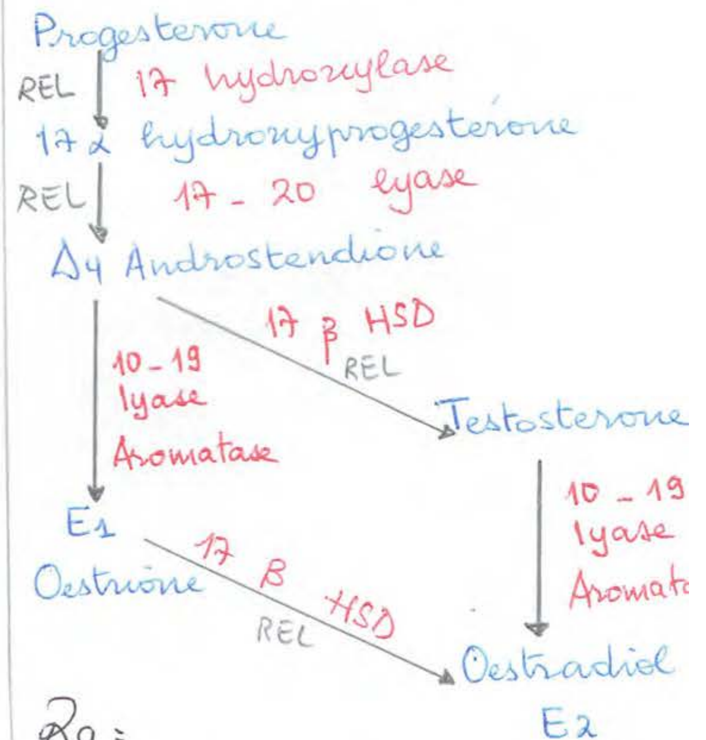


* Activation *



Oestrogènes :



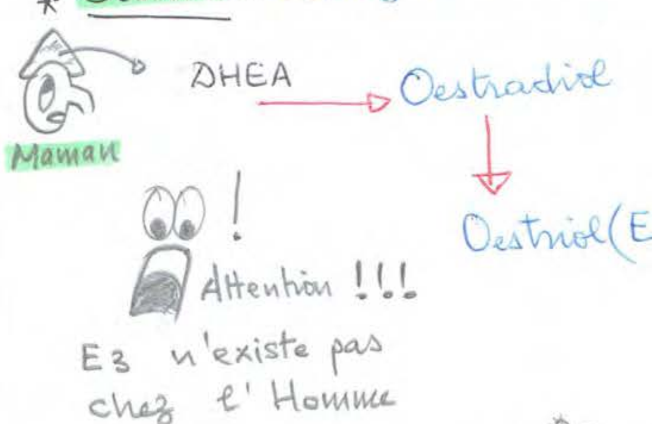


Rq :

E2 (iol) Σ^sé à partir de testosterone

E1 (one) Σ^sé a partir de Δ4

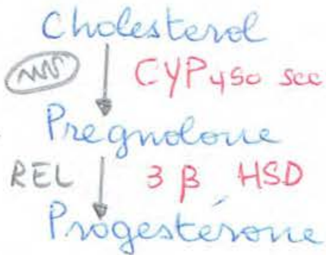
* Oestriol : Oestrogène de Placenta



Progestérone :



Corps Jaune + Placenta] Usine de Progestérone



remarque :

Androgènes + testostérone + DHEA = précurseurs (Ne sont pas des hormones)

⇓ Quand = Blocage

⇓

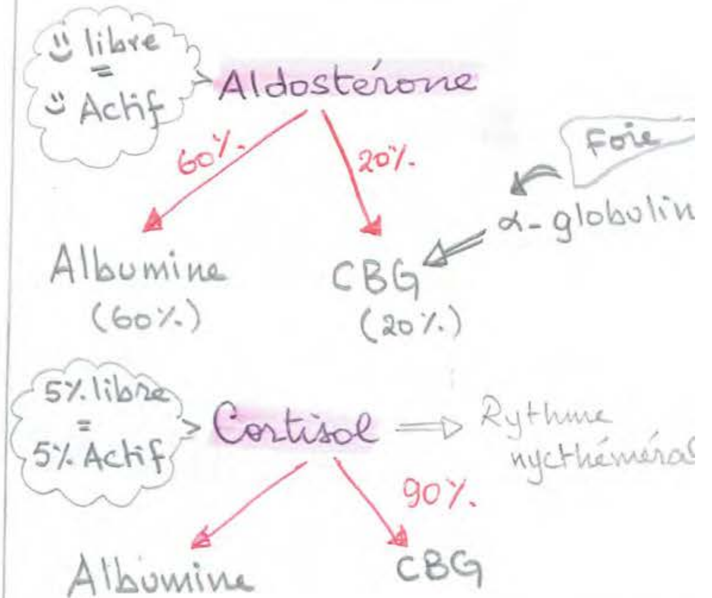
Seront " Neurotoxiques "

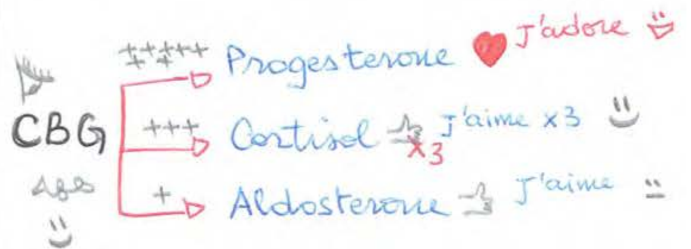
نسأل الله السلامة والعافية



Transport

- Par des transporteurs hydrosolubles :





Hormones Sexuelles

SHBG (SBP) lié à :

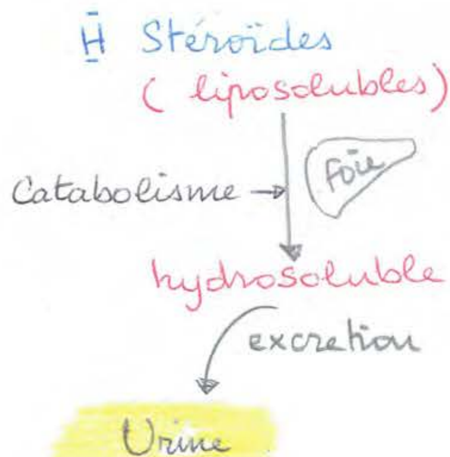
+++++ DHT J'adore

+++ Testostérone (J'aime x3)

\+ Oestradiol (E2) (J'aime)

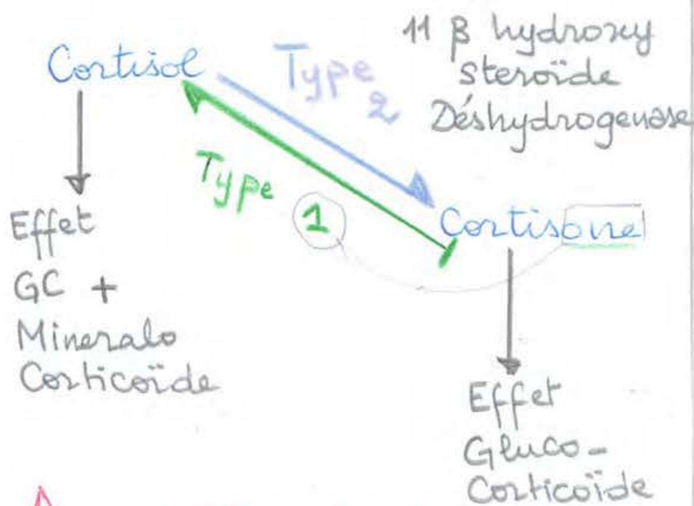
Rq : Cortisol, Testostérone → Rythme circadien

Catabolisme des hormones stéroïdes



Doser les stéroïdes dans les urines de 24 h = Doser la Σ^{se} globale de ces H̄ / jour

* Catabolisme de "Cortisol"



⚠ mutation de type 2

Cortisol ↑ < excès en MC (effet)
Aldost = Nle

Catabolisme des Androgènes :

Androstendiol = Catabolite dans les urines

= Conséquence de :

* présence de testostérone.
* Activation de testostérone en DHT càd :
  5α reductase existe !
* DHT est active (Il agit sur R)

Catabolisme de l'Aldostérone :

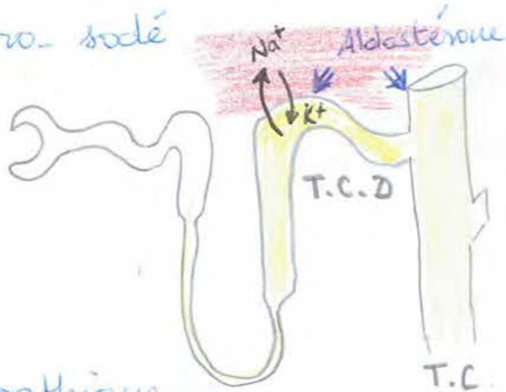
Excrétion ‡+ Urinaire

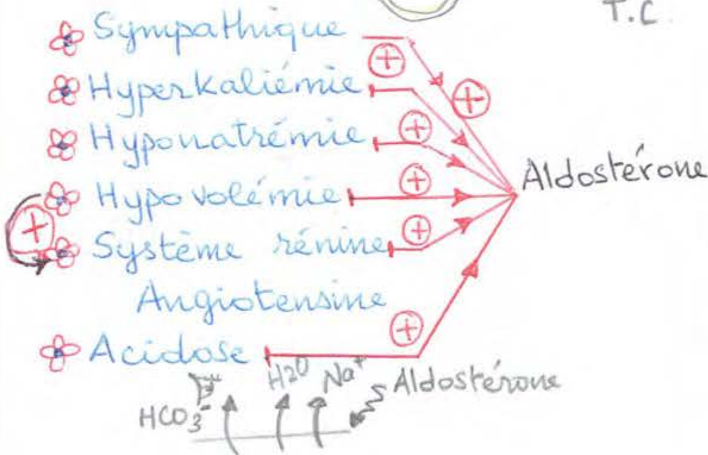
- Aldostérone libre (0,5 %)
- 18 oxy - aldostérone (10 %
- tétra hydroaldostérone (

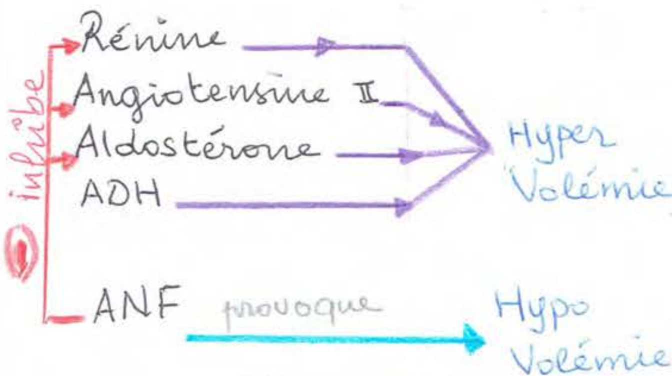
Rôles Physiologiques et Régulation

* Minéralocorticoïdes *

- intervient dans l'équilibre hydro-sodé



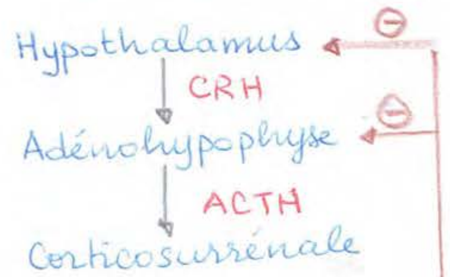


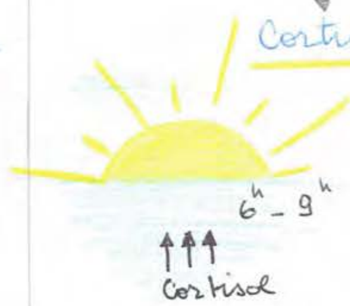


* Recepteurs nucléaires

se fixent ≡ MRE (ADN)

* Glucocorticoïdes *





c'est le rythme nycthéméral.

le prof a dit : Il y a un autre Pic de cortisol entre 15h et 17h
سبحان الله !!!
ظن أن هذا يفسر
كراهية النوم بعد
عصر في ديننا.
* الحمد لله ☺ *
نه الاعجاز يا قوم

Cortisol : provoque :

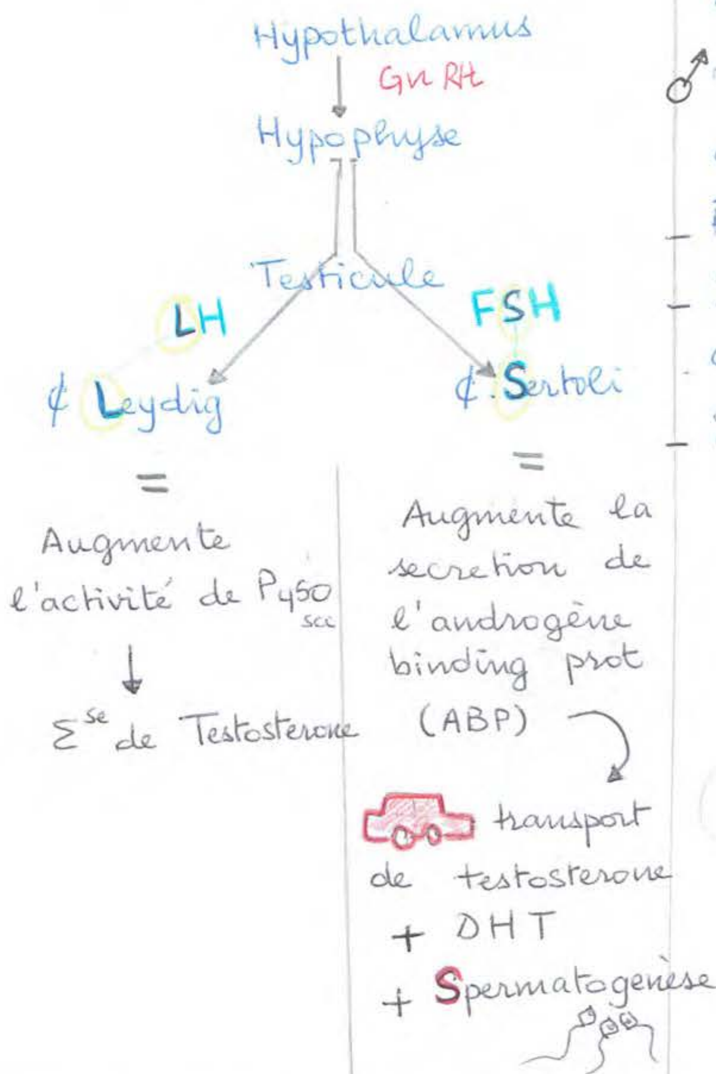
- Hyperglycémie
- Lipolyse
- Protéolyse
- Hypercalcémie
- Résorption Osseuse
- Anémie
- Anti inflammatoire
- Immunosuppresseur
- Antiallergique

Ca^{2+}

prot

se fixent

* Les androgènes *



♂ Canaux de Wolff se developpent (grâce au testosterone)

♂ Degénerescence des canaux de Muller (Facteur antimuller)

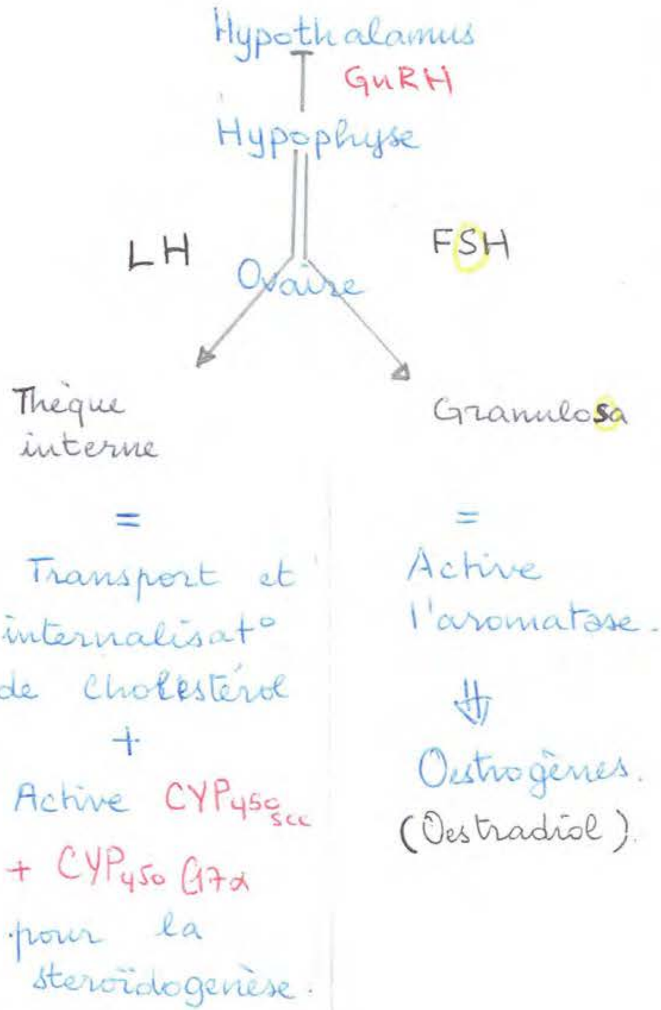
- Fermeture de sinus urogenital
- DVLpmt des structures genitaux externes.
- Descente de testicule.

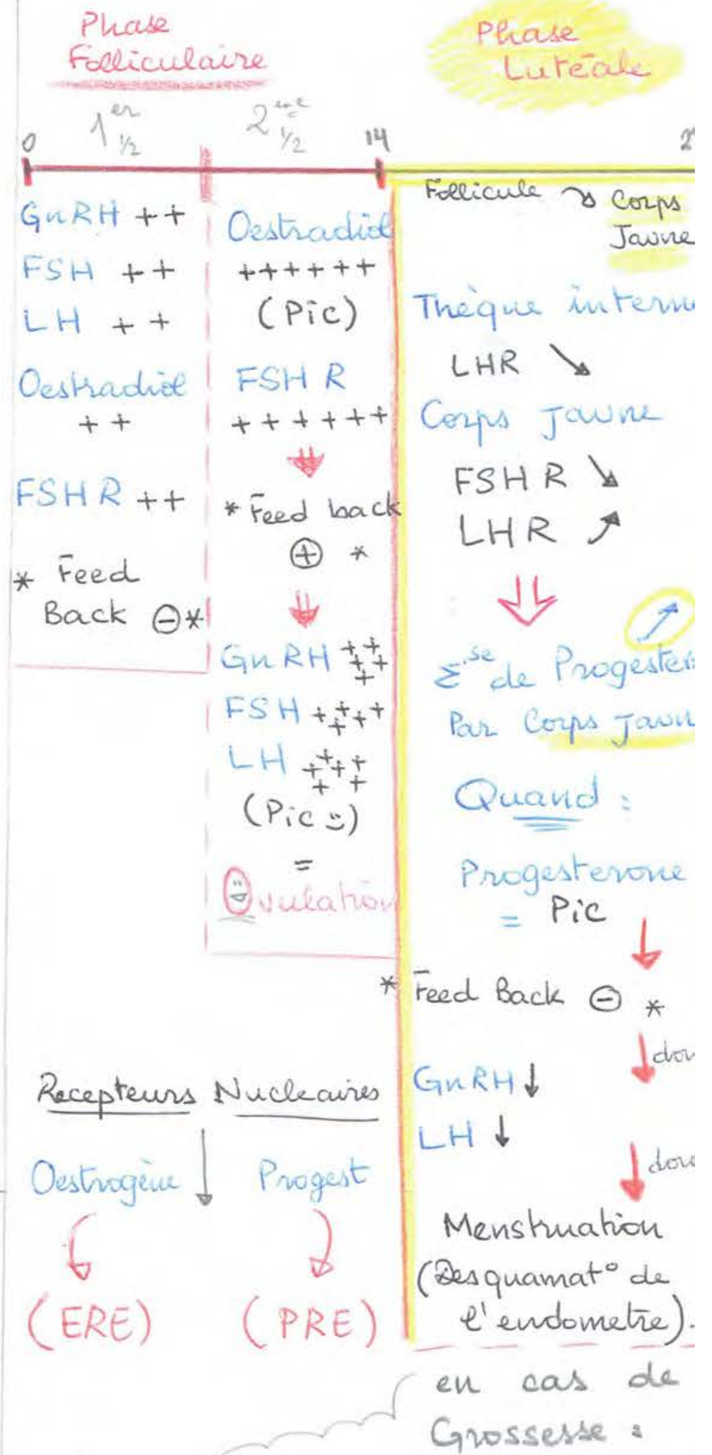
⚠ **Cryptorchidie** : défaut de migration de testicules vers le scrotum.

Recepteurs nucléaires → se fixent sur : ARE (ADN)

* Agissent sur :
- ≠ iation sexuelle de cerveau
- Caractères sexuelles primaires et secondaires tel que :

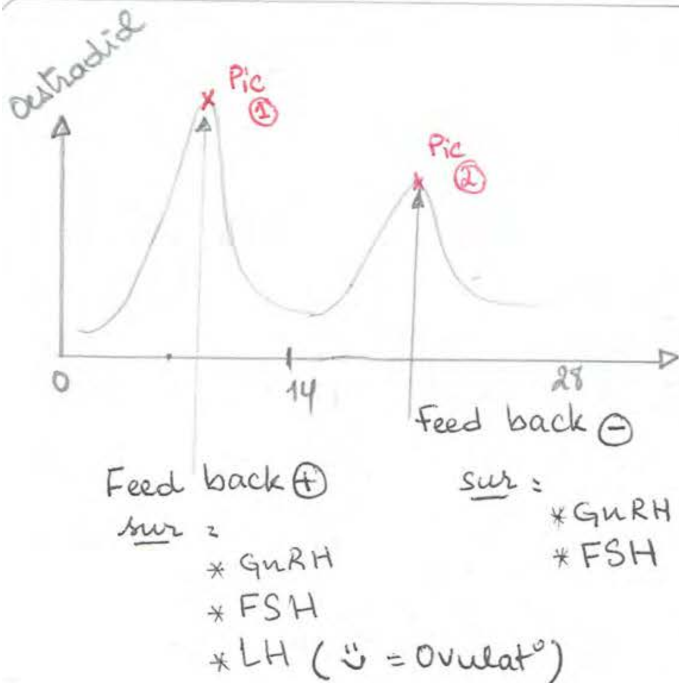
* Les Oestrogènes *
* Les progesterones *



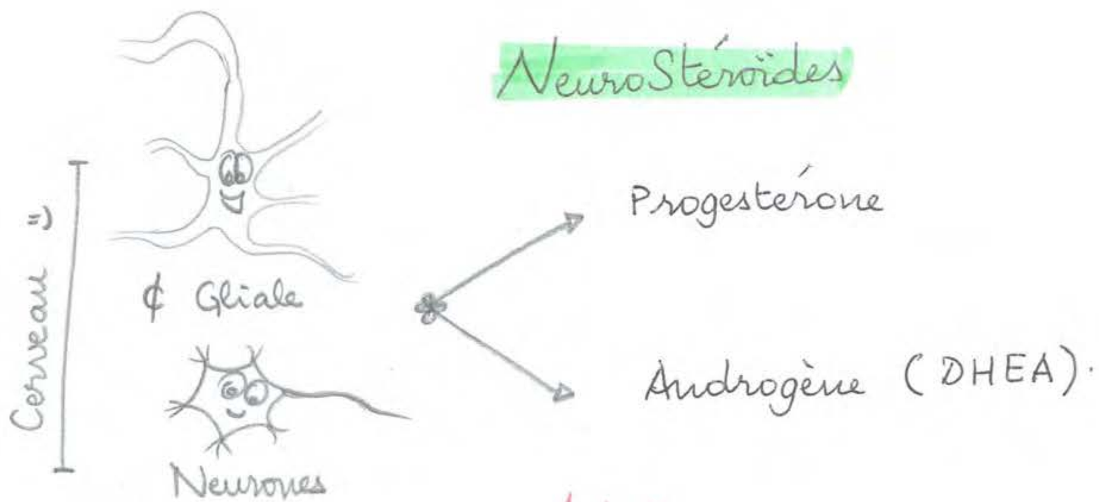


en cas de Grossesse :

Pas de chute d'Oestradiol et de Progesterone = Pas de règle.



NeuroStéroïdes



Action :

- → Différenciation Sexuelle de cerveau
- → Sommeil
- → Humeur
- → Dépression
- → Vieilleissement.
- → Maladies Neurologiques.

* بالتوفيق *
* Bon Courage *

put your

Les hormones Thyroïdiennes

* Biochimie *

2ème Année médecine

Mutation Glycine 12

Soumeya Djebari

Hormones thyroïdiens

Introduction :

* **La thyroïde :**

- Glande endocrine de type Folliculaire.
- Elle pèse : 15 à 30 g.
- Dans la région : Cervicale.
- Elle est stimulée par TSH
- Elle secrete les hormones thyroïdiens.

* **Embryologie :**

* 3ème Semaine = Ébauche Thyroïdiens.
* 7ème Semaine = Thyroïde apparait.
* 10ème Semaine : Σ^{se} de T_3 et T_4.
* 12ème Semaine = TSH régule la thyroïde.
* 35ème Semaine = Régulation d'Axe.

→ Crêtes Neurales → les cellules C ⇒ Calcitonine.
→ Ectoderme → Thyriocytes.

* **Plan histologique :**

- Glande Thyroïde = Σ 30 millions follicules.
- diametre de chaque follicule = 200 µm
-

* Follicule thyroïdien :

- Espace folliculaire contient : Substance colloïde.
- Cet espace est délimité par l'épithélium folliculaire.
- Cet espace est en contact avec le pole apical de ¢ folliculaires (Thyrocytes) (99%)
- le pole basal de ces Thyrocytes est en contact avec :
  → T. Conjonctif.
  → Circulation sanguine
- On trouve des cellules "C" ou bien [Parafolliculaire (1%) en periphérie.

* **Leurs rôles :**

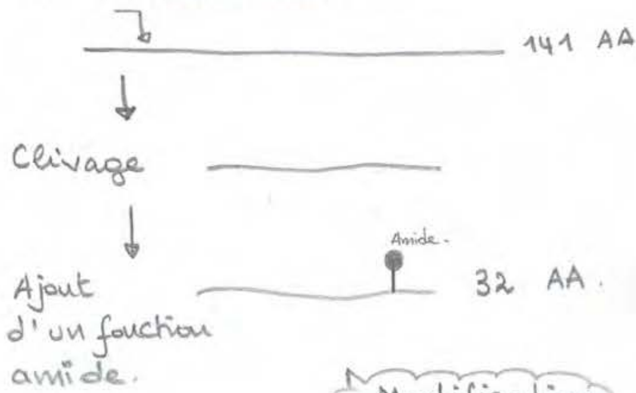
Substance colloïde : lieu de Σ^{se} des H thyroïde

¢ Parafolliculaires : Secretent le thyrocalcitonine (Hormone)

Thyrocytes =
Pole apical = role exocrine ⤳ Cavité folliculai[re]
Pole basal = role endocrine ⤳ Circulat° sang[uine]

* Calcitonine :

- Glande : - Thyroïde.
  - ¢ éctopiques (extra-Thyroïdiens)
- Cellules secretrices :
  - ¢ Parafolliculaire [¢ C].
- Nature : Proteique (32 AA).
- Synthèse :



- État actif :
  - Libre.
  - Ħ de 32 AA.
  - Mono caténaire.

→ Fonctionnement :



→ Effets :

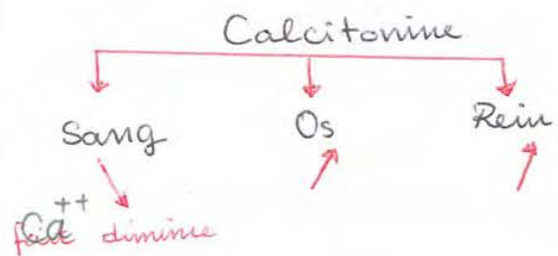
Dans la régulation phospho-calcique.

→ hypocalcémiant :

⊛ diminue la résorption osseuse (augmente le stockage de calcium dans l'o
↳ trtmnt contre Osteoporose. ☺

⊛ diminue la résorption tubulaire de Ca^{++} filtré dans le rein (donc augmente l'excretion de Ca^{++} par les reins).

⊛ diminue l'activité de vitamine D (donc dimine l'absorption de calcium par le deudenum)..



→ Aprés Ablation de thyroïc
Il faut doser tjrs : Calcitoni

→ Gastrine ↑ ; V_D ↑ ⇒ ↑Calcit

Thyroglobuline : TG

- Organe : Thyroïde.
- Cellules secretrices : ¢ folliculaires (thyrocytes).
- Lieu de stockage : Substance colloïde. (Espace folliculaire).
- Nature :
  - Glycoproteine
  - Homodimère
  - Contient AA aromatique
  - Contient Thyrosine qui peut capter " Iode"
  - C'est un précurseur des hormones thyroïdiens.

Rq : Tyrosine n'est pas l'AA la plus abondante dans la « Thyro Globuline ».

* Iode :

Source : - Aliments.
- Médicaments.
- Récyclage des hormones thyroïdiennes (Désiodation)

Forme :
- Circulant : Iodure (I^-)
- Active : (I_2) Se fixe au "tyr" de TG. c'est "I" organique.

→ [illegible] naire de l'Iode est aussi possible.

Apport :

- * 50 g/J → Bébé
- * 150 g/J → Adulte
- * 250 g/J → Enceinte + Allaitement

Iode : Element essentiel de la synthèse de T_3 et T_4

Élimination :
- Rein
- Sein
- Intestin.

* Hormones thyroïdiens :

- Synthèse : Thyrocytes.
- Types : - Sont au nbre de 3 :
  - Thyroxine T_4.
  - Triodothyronine T[illegible]
  - Reserve T_3 (inverse, inactif)
- Trajet : Ils passent du pole apical vers pole basa[l] pour rejoindre la circula[tion]

* La majorité des H thyroïdiens sont secretés dans le sang s/f T_4.

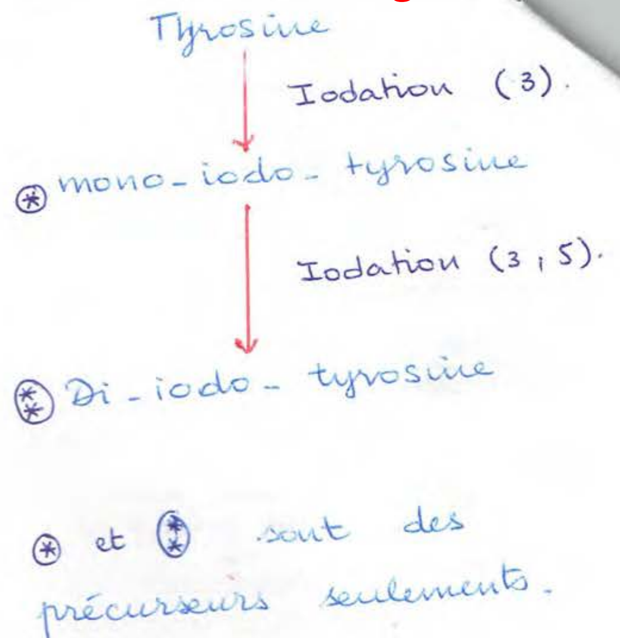
→ T_3 : Plus fonctionnel.
→ T_4 : Plus circulant.

* **Transporteurs de l'Iode :**

- C'est le Sympoteur Na^+/I^-
- NIS (Sodium iodure sympoteur)
  - → Nature g.proteïque.
  - → Au niveau de : Pole basal + lateral
  - → de : Thyrocytes.

* **Thyropyroxidase (TPO) :**

- Enzyme Clé dans la synthèse de T3 et T4.
- Hémoproteine glycosylée
- Dans : la mb apicale de Thyriocytes.
- Permet l'iodation de tyrosine.



* Étapes de synthèse des hormones thyroïdiens :

1/ Captation d'Iodure par la thyroïde.

2/ Fixation de l'Iode sur le tyrosine (Iodation)

3/ Couplage des résidus "mono" et "di" iodo.thyrosines

4/ Les molécules sont stockés dans l'espace folliculaire (coté apical). dans le Colloïde.

5/ Libération par le pole basal dans la circulation générale.

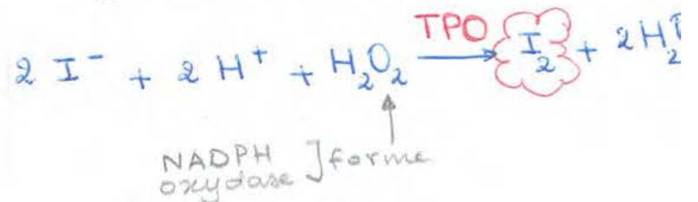
1 Captation de l'Iodure (I^-) :

- Grâce à NIS.
- mécanisme active non enzymatique.
- NIS laisse entrer du coté baso-lateral : $2Na^+ + I^-$ ensemble.
- le gradient électro-chimique est rétablit grace à pompe (⊗3) (Na^+/K^+ ⊗2) qui hydrolyse l'ATP.

l'inhibition de cette étape par :

- Thiocyanates [SCN^-].
- Perchlorates [ClO_4^-]
- Excès d'iode.

2 Oxydation d'Iodure :



$$2I^- + 2H^+ + H_2O_2 \xrightarrow{TPO} I_2 + 2H_2O$$

NADPH oxydase] forme

l'enzyme responsable de l'Iodure = TPO

Cette réaction est inhibée par :

- Thiourée.
- Thiouracile.
- Cyanure.

→ Bloque TPO (ATS qui bloquent l'organificat°

3 * Incorporation des I_2 au niveau de la tyrosine de la thyroglobuline :

- Elle est catalysée par TPO
- On obtient :
  * 3 MIT (monoiodotyrosine).
  * 3 ; 5 DIT (diodotyrosine).

4 * Couplage oxydatif des Iodothyrosine :

- Catalysé par TPO
- DIT + DIT → T_4
  [Tetra - iodo - thyronine].
- DIT + MIT → T_3 (3,5,3')
  → r T_3 (3',5',3)
  [Triodo-thyronine]
  [reserve].

5 * Stockage de TG :

Stockage de "TG iodé" au niveau de la substance Colloïde.

6 * Liberation des hormones thyroïdiens dans la circulation :

→ Aprés la proteolyse des TG iodée par les enzymes lysosomiales → la liberation des H dans le sang sera effectuée.

tq :

T_4 → 90 %
T_3 → 7 %.
rT_3 → 3 %

sous l'éffet de TSH la proteolyse sera aprés internalisation des gouttelettes par pole apical.

Pour la libération des H̄ thyroïdes dans la circulation :

- On rencontre 03 mécanismes :

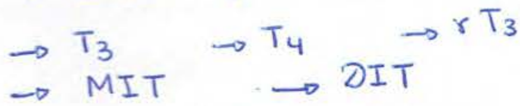
-> macropinocytose ++++.
-> micro pinocytose.
-> transcytose = permet le transport de la TG

- Thyroglobuline iodée du pôle apicale de la thyrocyte jusqu'à la mb basale grâce à des transporteurs qui sont :
  -> Mégaline.
  -> Asyaloglycoproteine.

-> Protéolyses lysosomiales :

Grâce aux protéases lysosomiales ; les TG seront hydrolysés et donnent (liberent) :

- Iodothyronines



plus : Désiodation pour recycler l'iode et l'utiliser pour autres "Σ se".

Cette dissociation se fait par : iodo-thyrosine déshydrogenase microsomal

-> Rq :

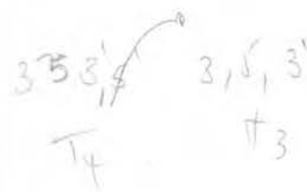
le calcitonine travaille avec la Vit D au niveau de l'intestin et avec la PTH au niveau de l'Os

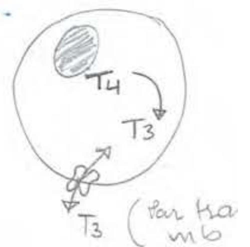
* Transport :

- Dans la circulation sanguine, la concentration totale de T_4 est 40 fois plus importante que celle de T_3.

- T_3 ne peut pas franchir la mb plasmique des cellules par diffusion facile. mais elle va la traverser grace à des transporteurs transmembranaires

- La m̂ chose pour la T_4 qui doit être convertit en -> T_3 (Désiodation en 5') qui se fait à l'interieur de la cellule.





→ Transporteurs plasmatiques des iodo-Thyronines :

TGB : "Thyroxine Binding Globulin"

- Glycoproteine
- monomérique.
- Hépatique
- $\frac{1}{2}$ vie = 5 J.
- Transporteur majeur de T_4 et T_3.
- Préfère la : T_4
- C'est un antiprotéase.
- Oestradiol → (+)
  Androgène → (−) TBG.
  Glucocorticoïde

Albumine :

- Proteine.
- monomerique.
- Hépatique.
- $\frac{1}{2}$ vie = 18 Jours.
- transporteur de T_4 / T_3
- Pas de préférence.
- Transporteur non spécéfique.

TTR :

- Proteine.
- Homo tetra mère. (04 s/u)
- E[se]: hépatique + Pancréatique.
  Plexus choroïde + rétine
- Transporteur de :
  T_3, T_4 ; RBP à la foie.

• La mutation du gène de TBG provoque une dificience héréditaire de cette proteine.

→ Au cours de cette déficience héréditaire les [TSH] [FT_3] [FT_4] restent NORMAUX. On parle de : Euthyroïdie. [Taux normales].

• La mutation du gène de la Transtérétine (TT… provoque une maladie héréditaire : "Neuropathie Amyéloïde familiale" ‡+ associée à une euthyroïdie c-à-d que : malgré la déficience de co-transporte plasmatique, la fonction thyroïdienne reste normal

* TBPA :

Autre transporteur plasmique des iodo-thyronines !

(Je pense non spécéfique

Transporteurs Trans. membrannaires :

- Sont des proteines contenannts 12 domaines transmb.
- Non Specefiques mais selectives.
- Sont retrouvés partout mais avec une grande abandance au niveau de :
  - Cerveau.
  - Foie
- Ils sont Bidirectionels.

→ exemples :

MCT 8 (monocarboxylate transporteur 8).
MCT 10 (surtout au niveau hypophyse + hypothalamus)
OATP1 A2

→ mutation de MCT8 :

maladie héréditaire liée à X manifeste par :
- hypothyroïdie clinique.
- maladie = AHDS.

AHDS	Hypothyroïdie Congénitale.
TSH ↗	TSH ↗
FT3 ↗	FT3 ↘
FT4 ↘	FT4 ↘

→ Désiodation des Iodo-thyronine et conversion de T4 en T3 :

- Grâce à des désiodases
- Sont des syléno proteines
- Contient le sélénocystein au niveau de leur sités actifs. D1. D2. D3.
- Site actif au niveau de l'extrémite NH3.

Désiodase	Site de Désiodation	Spécefique Tissulaire
D1	Anneau interne (5) ou externe (5')	Foie hypophy rein thyroïde
D2	Anneau Externe (5')	TA. MSS Cerveau - Thyroïd hypophyse.
D3	Anneau interne (5)	Cerveau - Placen peau - utérus - gestationnelle

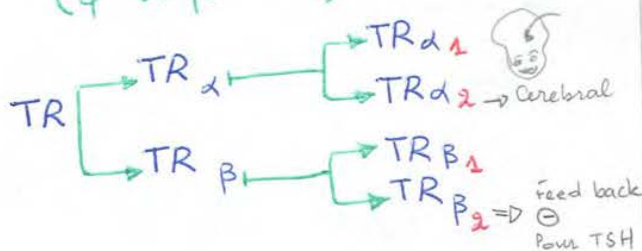
Seuls des diodiasdes D1 et D2 qui peuvent convertir T4 en T3.
(Désiodat° d'anneau externe)

* La "Désiodation" est en fonction des besoins de l'organisme en T_3.

→ Recepteurs :

∘ Récépteurs Thyroïdiens :

→ Type Nucleaire. [NR1].
→ Haute affinité pour la T_3.
→ Localisation Ubiquitaire (toutes les tissus).
→ Il existe 4 types (4 isoformes) :

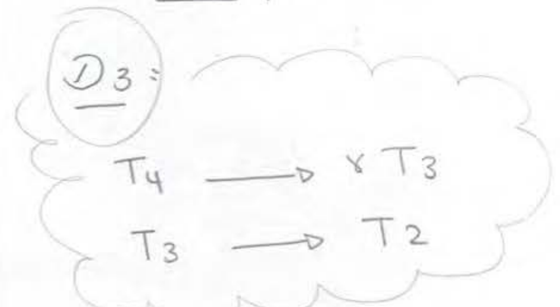


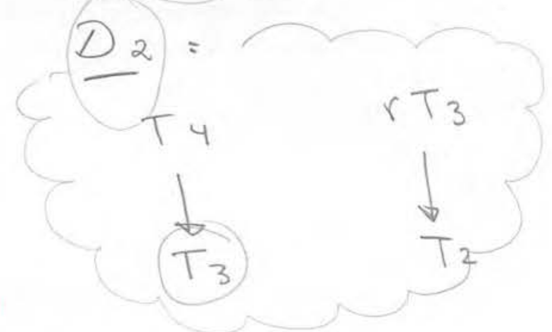
TRα2 : Isoforme Cérébrale qui se trouve qu'au nº de cerveau.
y a pas à ce niveau des sites de liaison a T_3 (Je suis pas sûr est-ce que TRα2 ou bien TRα1)
Exerce une inhibition Compepetive d'action sur les autres TR cerebral.

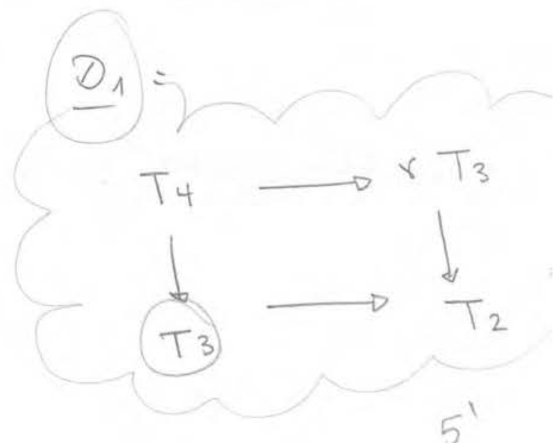
TRβ2 : Recepteur impliqué dans la retrocontrole par Feed Back ⊖ de la TSH

ERH (ADN) de la Thyroïde = ThRE
(séquence d'ADN spécifique)

Remarque :



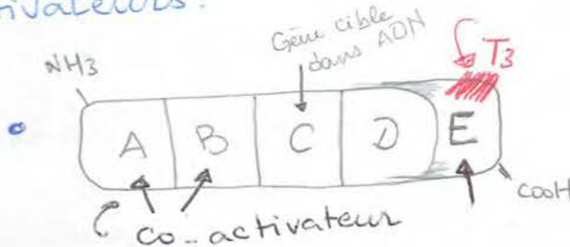




D1 + D2 ⇒ desiodar
T4 → T3

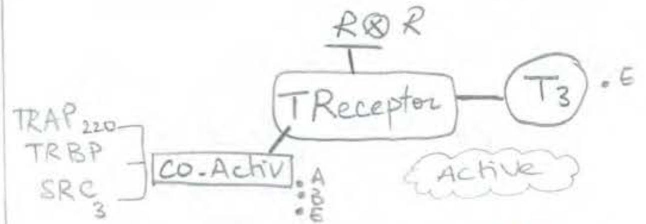
- mécanisme d'action :

- pour qu'un recepteur soit actif, il faut des Co-activateurs :
  - TRAP 220
  - TRBP
  - SRC 3
- $TR\alpha_2$ n'a pas besoin des activateurs.



- T_3 se fixe spécifiquement à son recepteur au niveau de domaine E
- Changement de conformation
- Apparition des sites de fixation des co-activateurs [E + AB]
- Ces co-activateurs peuvent etre :
  - → TRAP 220.
  - → TRBP.
  - → SRC 3.

- Fixation de R x R (Retinoïde x Récepter)
- le complexe formé = hétérodimère



→ Cette forme active va se lier à des sequences bien définies, «De L'ADN» à ThRE par le Domn de domaine "C" de TR.

→ Reponse :

Transcription du gène bien determiné, pour l'activation ou l'inhibition de synthèse de proteine.

Métabolisme :

→ Synthèse :

- la quantité produite par les tissus périphériques (désiodation $T_4 \rightarrow T_3$) et beaucoup plus importante que celle synthétisée par la thyroïde. (Déja 90% = T_4 ↓ (périphérique) T_3)
- Synthèse de DT_4 et DT_3 est possible mais a une très faible activité biologique (DT_4 ; DT_3 = isomère dextrogyre)

→ Désiodation :

Est un moyen de contrôle de la concentration en T_3 disponible en fonction des besoins de l'organisme et de la disponibilité de T_4

* Le jeûne prolongé active la désiodation en faveur de la formation de rT_3. la T_3 peut être diminuée (Effet = Glycogenolyse)

→ Iodation :

* Insuffisance d'Iode :

↓↓ de la synthèse des iodothyronines ⇒ hypothyroïdie périphéri avec : "Goitre"

le bilan montre :

- TSH ↑
- FT_4 ↓ • $F.T_3$ ↓
- iodurie très diminuée

* Excés d'iode prolongé :

- (I^-) ↑ dans la circulat°
- ↑ (I^-) intra thyrocytaire
- ↓ de product° H_2O_2.
- ⊖ l'oxydat° d'iodure.
- ⊖ de l'expression de NIS.
- Arret de captation d'iodure.
- Arret de Σ^se thyroïdien
- Quand "Excés durable" :

  → Hypothyroïdie
  → Goitre.
  → Iodurie elevée.



Dans le cas où l'apport est réduit ;

la Σ^{se} Thyroïdienne peut redemarrer aprés levée de l'inhibition de synthèse de NIS .

Cette reversibilité s'appelle Phénomène de Wolf Chaïkoff

→ Grossesse et thyroïde :

- provoque une hyperthyroïdie transitoire durant la 1ère trimestre à cause de l'action thyréotrope de HCG .
- "HCG" a une structure semblable à la TSH et leurs recepteurs sont semblables à la TSH

C'est donc (HCG) par Placenta qui stimule la Σ^{se} thyroidienne : FT_3 et FT_4 seront élevés et de ce fait la TSH est diminuée.

→ La fonction thyroïdienne revient à la normale aprés 1er trimestre.

Oestradiole ↗ TBG (transporteur plasm)

D_3 Placentaire → 5 diosidase

→ Effets métaboliques

- Absorbt° intestinale.
- Glycogénolyse.
- ↗ insuline (catabolis
- Degradat° Cholest .
- β - oxydat° d'AG.
- Catabolisme protidique
- Synthèse de prot :
  - → Ostéocalcine.
  - → Féritine.
  - → SHBP.
  - → Myosine
- Potentialise l'action de :
  - → GH.
  - → IGF 1 [Somato statine]
  - → Cathécholamine.
  - → ↗ recepteurs β adrénergiques (RCPG avec S/u α_S)

→ Aliments Goitrigène :

- Pepins
- Noyaux de fruits
- Maïose
- Potate douce
- Moutard
- Radis
- Navet
- Chou-fleure
- Peleur de raisin
- Chou (Crambe).
- Chou-rouge.

→ Signaux Cellulaires :

GH + corticosteroïde —⊖→ Synthèse TRH.

Dopamine + GRH —⊖→ Synthèse TSH

Oestrogène —⊕→ Ese TSH

Médicaments :

* **Amiradon** : ⊖ oxydation des iodures.
  Conversion $T_4 \rightarrow T_3$.
  Liaison $T_3 - T_4$.

امير الدنيا

* **Lithium** : ⊖ "Antidepresseur qui" ⊖
  Captation d'iodure.
  internalisation de TG.

الاسيت للدارس

* **Interferon γ** : ⊖ Synthèse + secretion (T_3 et T_4)
  Expression TG.
  Expression TPO.

فرعون

* Remarques :

- Systeme NIS peut capter ^{99}TC (Tecnitium) donc; Il n'est pas spécefique. Cette propriété est utilisée dans l'exploration Clinique (Scintigraphie thyroïdienne).
- Activité de TPO est stimulée par TSH.
- L'iodation de TGB sera au niveau du pole apical en regard de cavité Colloïdale.

* On dit : tri-iodo-thyronine
  tetra-iodo-thyronine

  et : mono / di-iodo-thyrosine

* Oxydation d'Iodure = organification.

* T_3 présente une affinité de liaison avec son recepteur nucleaire superieure à celle de la T_4 c'est pour ça on a dit que : T_3 plus fonctionnel

* TGB (Thyroglobuline) presente la forme de stockage des H. thy

* les H thyroïdiens stimulent la synthèse proteiq

* Existence d'un goitre est synonyme a :
  → hypothyroïdie → Carence d'iode.

- Captation d'Iodure par la glande thyroïde = est :
  - limité
  - active
  - rapide
  - Non enzymatique.
  - précoce.

- Origine de T_3 = → (MIT + DIT) "Thyroïdienne"
  → T_4 $\xrightarrow{5' \text{ déiodase}}$ T_3 "Periphérique"

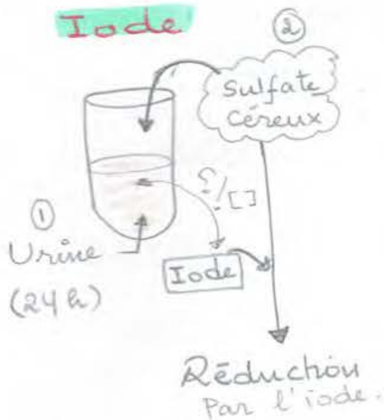
- H thyroïdiens potentialisent l'action de catécholamines au niveau du coeur ; X x , T. A.
- Calcitonine : Agit par mécanisme adenylate cyclase - AMPc après fixation sur recepteurs mb specefiques .
-

Exploration

→ Statique → Dynamique → Marqueurs Tumoraux

1/ Statique :

Iode



→ Surcharge ou/ carence iodée
Selon le degré de réduction de sulfate céreux.

Insuffisant !

TSH

Utiliser des AC "Anti TSH"



① Fixé sur support.

②
- ⊛ ↳ enzyme (immunoenzymologie).
- ⊛ ↳ élément radio-actif (radio-immunologie)
- ⊛ ↳ Sub. fluorescente (immunofluorescence)
- ⊛ ↳ Sub. luminescence (immunoluminescence)

⇒ méthode immunométrique type Sandwish.

T3 / T4 Libres

- Indirecte :
  - * Dialyse à l'équilibre.
  - * chromato-graphie sur colonne.
  - * liaison à Anticorps.
- Directe :
  - * Sandwich (1 étape)
  - * Compétition (2 étape)

Auto AC

- Anti TPO
- Anti TG

} Immunométrie

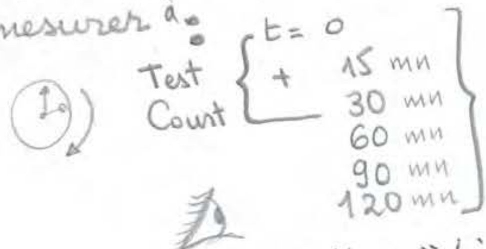
- Anti Récepteur (TSab TBI...)

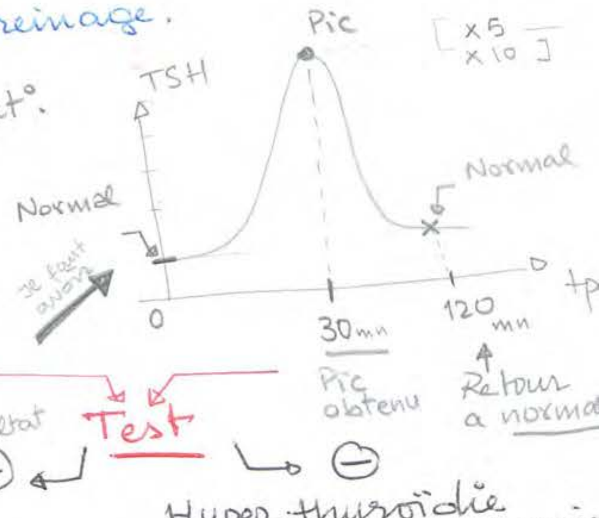
Présence = Basedow

2/ Dynamique :

- → Test à TRH
- → Test de stimulation
- → Test de freinage.

1. Mesure de la TSH avant l'inject°.
2. injecter 200 µg de TRH
3. Remesurer à :





résultat du Test

↳ ⊕ Hypothyroïdie

↳ ⊖ Hyper thyroïdie

3/ **Marqueurs Tumoraux :**

↳ Thyroglobuline.
↳ Calcitonine.

* Thyroglobuline :

- methode immunométrique type Sandwich.



* Calcitonine :

[Injecter 0,5 µg / kg de Pentagastrine (stimulant la secretion de calcitonine)
↳ prélevement à 0 t et à (+) 10 min.

* Normal : à 0 t < 10 ng/l ; à 10 min < 30 ng/l
* Cancer Medullaire Thyroïdien : > 50 ng/l ; < 100 ng/l
* entre les deux : Douteux =>

* Bon Courage *



Pathologies Thyroïdiennes :

Ce sont les pathologies endocriniennes les plus fréquentes.

On a 03 types :

→ hyperthyroïdie
→ hypothyroïdie
→ Cancer thyroïdien

* نسأل الله السلامة والعافية *

① Hyperthyroïdies :

= Thyrotoxicose. [en excès]

* Symptômes :

- Amaigrissement
- Tachycardie.
- Tremblements.
- Diarrhée.
- ↑ chaleur.

* Étiologies (causes) :

→ Auto-immune :

présence des anticorps "thyréostimulants" (TSab)

→ cause de syndrome de Basedow   Anti TPO ↑

associé à :

→ exophtalmie
→ Goitre bilatérale.
→ autres maladies auto-immunes.

→ Iatrogène : [Iode] ↑

- Apport d'iode à forte dose par les médicaments ex : « Amiodarone » دوا تاع القلب.

→ Thyroïdite du post-partum

- Après l'accouchement نترة نفاس
- Hyperthyroïdie transitoire.

→ Adénome toxique : (*)

au niveau de l'hypophyse cause une hypersecretion du "TSH"

→ Goitre multinodulaire :

hyper production des hormones thyroïdiens. (*')

→ (*) + (*') = Hyperthyroïdies nodulaires autonomes

Anti TPO = normal.

→ Thyroïdite de De Quervain :

- Atteinte virale de la sphère ORL.
- Goitre + fièvre + VS ↑ + CRP ↑ (sans auto AC)

→ Thyrotoxicose factice :

- Prise des H thyroïdiens dans le but de perdre le poids. TSH ↘ TG ↘ (T3 + T4) ↗ libres

→ Thyrotoxicose gestationnelle :

- l'histoire de HCG.

→ Hyperplasie thyroïdienne héréditaire :

Mutation activatrice genomique de recepteur de la TSH.

Traitement :

- Chirurgie (Ablat°)
- Irathérapie.
- Antithyroïdiens de synthèse : Carbimazole.

2 - hypothyroïdie :

- Symptômes :
  - Asthénie.
  - Prise de poids.
  - Bradycardie.
  - Constipation.
  - Depression

→ Il faut un dépistage néonatale (3ème → 7ème jou[r]) doser TSH

* Étiologies :

→ Thyroïdite de Hashimot[o]

- maladie auto immune.
- Goitre ferme.
- Presence des AC antithy[roïdien]

Explorat° : Anti TPO, Anti TG, Anti TSH

→ Absence de tissu thyroïdien : (TSH) ↑↑

- Après ablation de glande thyroïde.

→ Atteinte hypophysaire ou hypothalamique :

- la thyroide ne peut pas être stimulée suffisament (TSH :(! ça va pas.)
= Hypothyroïdie centra[le]

→ Mutation de désiodase :
Syndrome de T3 basse.
TSH ↗
FT4 ↗
FT3 ↘

→ Iatrogène :
Antithyroïdiens / Amiodarone
Excès d'iodure à long terme.

→ Mutation de Recepteur de T3 :
Syndrome de résistance généralisé aux H thyroï_

3- Cancers thyroïdiens :

☆ • modificat° de voix.
• ↗ volume de goitre.

On a 3 types :

- Cancer différencié (folliculaire) 80%
- Cancer indifférencié (Anaplasique) 1%
- Cancer médullaire (tumeurs des ¢ parafolliculaires) 5%

« الحمد لله الذي عافانا مما ابتلى به كثيرا من الناس، وفضلنا تفضيلا »